FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

1968

ANNEE 1967 N° 24

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Michel TILLET
né le 31 mars 1936 à St Claude (Guadeloupe)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Ancien Interne de l'Hôpital de Caen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1968

A PROPOS DE TROIS SYNDROMES ENDOCRINIENS PARANEOPLASIQUES.

Président Monsieur H. BRICAIRE Professeur

EDITIONS A GEMP 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Michel TILLET
né le 31 mars 1936 à St Claude (Guadeloupe)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Ancien Interne de l'Hôpital de Caen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

A PROPOS DE TROIS SYNDROMES ENDOCRINIENS PARANEOPLASIQUES.

Président Monsieur H. BRICAIRE Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges **BROUET.**

1er **ASSESSEUR** . . . . . Daniel **BARGETON**

2e **ASSESSEUR** . . . . . Jean **GOSSET**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — —	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	N...
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	CONTE (M.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYBOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A la mémoire de ma Mère

A ma Femme

A mes Enfants.

A Monsieur le Professeur BRICAIRE

Médecin des Hôpitaux de Paris

que nous remercions respectueusement du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jacques PORIN

Directeur de l'Ecole de Médecine de Caen

Médecin des Hôpitaux.

En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Jacques LEMENAGER

dont l'obligeance à notre égard nous a permis de compléter ce travail.

Nous le prions d'accepter nos remerciements respectueux.

A notre Maître

Monsieur le Professeur Raymond VILLEY

Vice Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins

Médecin des Hôpitaux.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et constamment encouragé pour sa rédaction.

Notre Internat dans son service, sous sa bienveillante direction et avec son exemple exaltant est le meilleur de notre apprentissage de médecin.

Nous le prions d'accepter ce travail en témoignage de notre attachement et de notre reconnaissance.

A nos Maîtres d'Externat (Paris)

Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

Monsieur le Professeur Roger LESOBRE

Monsieur le Professeur Paul MORIN

Monsieur le Docteur Michel POUMAILLOUX

Médecins des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur Gaston-Claude SIMON

Chirurgien Chef de l'Hôpital de Montfermeil.

A nos Maîtres d'Internat (Caen)

Monsieur le Docteur Jean AUBRION

Monsieur le Professeur Jean L'HIRONDEL

Monsieur le Professeur Jean OLIVIER

Monsieur le Professeur Etienne POILPRE

Médecins des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur Jean BEZARD

Chirurgien des Hôpitaux.

A mes Amis

Le Docteur Jean-Claude FELLOUSE

Madame Colette LECACHEUX.

INTRODUCTION

Les syndromes para-néoplasiques, dermatologiques, neurologiques, endocriniens, humoraux, ont fait ces dernières années l'objet de très nombreuses publications.

Leur pathogénie reste encore mystérieuse.

Un progrès se dessine toutefois, pour les syndromes endocriniens, avec la découverte de substances hormone-like que secrètent peut être les tumeurs responsables

A propos de trois malades que nous avons pu suivre, nous nous proposons de tenter de dégager les traits communs de ces syndromes endocriniens et de formuler les arguments qu'apportent les théories actuelles de la carcinogénèse et de la régulation de la biosynthèse des protéines, à l'hypothèse pathogénique encore incomplètement démontrée d'une sécrétion tumorale de substances à activité hormonale.

oOo

CHAPITRE I

LES HYPERCORTICISMES

- Premier malade

Mme G.L..., 35 ans, entre dans le service du Professeur VILLEY le 13 juin 1966, pour une série de troubles dont le début remonte à un mois.

Elle a d'abord consulté son médecin pour une acné d'apparition brusque puis rapidement sont apparus un hirsutisme du visage, une asthénie croissante puis quelques troubles psychiques de type dépressif.

A son entrée dans le service l'aspect cushingoïde est typique.

Le visage légèrement érythrosique est élargi en pleine lune, l'acné est importante, siège sur les jours, le cou, le thorax.

Un hirsutisme évident revêt les joues, le menton et la lèvre supérieure.

L'obésité modérée porte sur le tronc et le cou qui est élargi, les membres par contraste paraissent grêles malgré un oedème qui déforme les pieds et la moitié inférieure des jambes.

Il n'existe par contre ni vergetures, ni ecchymoses ni pigmentation anormale.

A l'examen physique de l'abdomen on trouve dans l'hypocondre gauche et vers l'épigastre, une masse facilement palpable du volume d'un pamplemousse, se perdant sous les côtes, douloureuse à la palpation, non mobile, ne donnant pas le contact lombaire et siège d'un souffle systolique. Le reste de l'examen est normal, hormis une T.A. à 17 - 10, F.O. et champ visuel sont normaux, pas de purpura, pas d'hypertrophie du clitoris, la voix est normale.

On note en outre que la malade, très fatiguée, abattue et un peu somnolente semble indifférente.

Le diagnostic clinique de syndrome de Cushing va être confirmé par les examens paracliniques.

- N.F.S. : 4.500.000 gr - 6.300 G.B.
- Urée : 0,37 gramme par litre,
- Protides : 64 grammes,
- Na : 3,25 grammes par litre,
- K : 120 milligrammes = 3 mEq
- Cl : 3,75 grammes par litre,
- Glycémie : 1,27 grammes par litre,
- R.A. : 82,6 volumes
- Phosphatases alcalines: 0,96 U
- Phosphatases acides : 0,52 U
- pH artériel : 7,53

Dans les urines :

- Absence de sucre, d'acétone, d'albumine.
- 17 cétostéroïdes : 62 milligrammes par 24 heures
- 17 OH corticoïdes : 77,3 milligrammes par 24 heures
- Aldostéronurie : 9 gammas par 24 heures

En outre, E.E.G., Radio pulmonaire, radio du crâne, radio d'abdomen sans préparation, sont normaux.

L'E.C.G. montre un rythme sinusal, un espace PR normal, des complexes non altérés et une onde T normale.

La scintigraphie hépatique est normale.

Le rétropneumopéritoine montre une grosse opacité arrondie se projetant au dessus et en avant du rein gauche, opacité qui est interprétée comme une surrénale tumorale.

Au total, la malade présente un syndrome d'hypercorticisme d'installation brusque et d'évolution très rapide s'accompagnant de troubles biologiques importants, et d'une masse abdominale gauche.

On pose le diagnostic de syndrome de Cushing par tumeur surrénale, l'indication opératoire en découle.

L'intervention a lieu le 24 juin (Docteur GODART).

- Constatations opératoires :

"Surrénale gauche un peu augmentée de volume.
Surrénale droite de volume normal à la palpation.

La masse palpable de l'hypocondre gauche est une grosse rate lisse et régulière.

Il existe une tumeur du pancréas à l'union de la tête et du corps grosse comme le poing, inextirpable car adhérente au voisinage.

Surrénalectomie gauche.

Fermeture avec drainage .

Les suites opératoires sont satisfaisantes, la cicatrisation normale.

- Compte-rendu histologique de la pièce opératoire (Docteur ROUSSELOT)

"La corticale est augmentée d'épaisseur dans la région superficielle glomérulée, les cellules ont souvent un protoplasme spongieux.

Dans la région fasciculisée, il existe aussi des cellules claires à protoplasme spongieux, mais le plus souvent les cellules ont un protoplasme homogène acidophile, la médullaire est faite de cellules assez volumineuses très claires, elle présente dans les travées compactes des amas assez denses de plasmocytes.

Il n'existe pas de métastases néoplasiques .

- Conclusion :

Hyperplasie de la surrénale.

L'évolution ultérieure dans le service est dominée par les faits suivants :

- le syndrome d'hypercorticisme n'est en rien influencé par la surrénalectomie gauche ni par les tentatives de chimiothérapie anti-cancéreuse qui seront faites : (5 F. U. puis endoxan). Le 15

juillet les 17 céto sont à 62 milligrammes par 24 heures, les 17 OH à 44 milligrammes par 24 heures.

La kaliémie est toujours abaissée aux alentours de 130 milligrammes par litre malgré une kalithérapie per os de 2 grammes d'ion K porté progressivement à 4, puis 8 grammes dont 2 grammes IV, elle tombe même à 100 milligrammes le 8.9.

La R.A., un peu moins élevée qu'initialement, demeure à 66 volumes.

Cet état biologique se traduit cliniquement par une asthénie croissante qui finit par confiner la malade au lit.

Il y a lieu de noter ici l'absence de tout signe neurologique, les réflexes restent toujours présents et malgré la grande asthénie, il n'y a pas de paralysie vraie, on ne note même pas de crampes.

En outre, la bonne tolérance cardiaque est remarquable; pas de trouble de rythme, pas d'anomalie de la repolarisation à l'E.C.G. auscultation cardiaque normale.

A côté des troubles somatiques, le syndrome psychique déjà présent à l'entrée s'est développé par accès; la malade devient indifférente, apathique, ne s'intéresse plus à rien, elle ne lit plus, n'a pas envie de travailler et abandonne rapidement les travaux de couture qu'elle avait commencés. Elle se sent la "tête vide", "dans le néant".

Il n'y a cependant pas de confusion mentale et Mme L.... peut décrire correctement son entourage, sait la signification de ce qu'on lui demande de lire, n'est pas désorientée et se rend compte de son état mais tout lui est indifférent, elle perd toute affectivité, son mari et ses enfants lui deviennent étrangers, elle même "se sent étrangère", différente.

Cette altération psychique ne se fait pas d'un seul tenant puisque parfois pendant un jour ou deux la malade semble mieux, s'intéressant à son état et à son entourage.

Début septembre l'état de la malade s'étant encore aggravé nous décidons de l'adresser au Professeur BRICAIRE à Paris, qui a bien voulu la prendre dans son service.

Elle s'y rend le 19. Là les examens complémentaires confirment le syndrome de Cushing para-néoplasique, un diabète apparaîtra, bien contrôlé par l'insuline et un traitement anticortisonique permanent par l'op'DDD sera entrepris à doses

suffisantes pour créer une véritable insuffisance surrénale. Au bout de quelque temps l'amélioration est spectaculaire : l'asthénie a disparu, le syndrome psychique s'atténue grandement, les troubles biologiques suivent une évolution parallèle : hypokaliémie et alcalose disparaissent, la glycorégulation se normalise, l'insuffisance surrénale volontairement créée,est corrigée par 30 milligrammes d'hydrocortisone.

L'amélioration est telle qu'elle autorise le 1er juin une exploration de la tumeur pancréatique (Professeur LEGER).

Il existe une tumeur du corps du pancréas grosse comme le poing avec métastases hépatiques dont l'exérèse n'est pas possible, une biopsie de la tumeur et des métastases est pratiquée.

L'anatomie pathologique de ces formations (Docteur LEMAIGRE) est en faveur d'une tumeur langerhansienne primitive.

Actuellement, plus de 18 mois après le début de sa maladie, et bien que le pronostic soit mauvais à terme, la malade est en assez bon état pour mener une vie quasi normale.

- DISCUSSION

Cette observation, entre parfaitement dans le cadre des hypercorticismes para-néoplasiques.

Le premier cas d'association d'hypercorticisme et de tumeur extra-hypophysaire fut rapporté par BROWN en 1928, et en 1933, KEPLER signalé deux cas d'hypercorticisme associé l'un à une tumeur pancréatique, l'autre à une tumeur thymique, en 1952, THORN publie deux cas d'hypercorticisme associé à un cancer bronchique puis ce sont les revues générales de ALLOT en 1960, BERTHELOT en 1960, de GENNES, BRICAIRE et LEPRAT en 1962, le rapport en 1965 au 35è congrès français de Médecine, de LEPRAT et LINQUETTE. Les publications se sont multipliées ces dernières années et le nombre des cas dépasse actuellement la centaine mais il nous faut encore citer les travaux de MEADOR (1962) et de LIDDLE (1963), qui apporteront, les premiers, la preuve de l'existence d'un matériel ACTH like dans les tumeurs ou leurs métastases, la thèse de ANDRE et le livre de BARIETY et RULLIERE sur les syndromes d'hypercorticisme liés au cancer du poumon.

En France, notre observation de syndrome de Cushing accompagnant un cancer du pancréas fait suite à celles de BOURGEOIS et coll. (1959), et de BRICAIRE et coll. (1965), ou le cancer pan-

créatique de type langerhansien fut une découverte d'autopsie, cette dernière observation étant l'occasion d'une étude hormonale très complète.

Chez notre malade, comme c'est le plus souvent le cas, le syndrome endocrinien a été le premier reconnu cliniquement; de même que dans plus de la moitié des observations, la malade est une femme encore jeune, chez qui survient un cancer du pancréas, fait relativement fréquent pour les cancers à manifestations para-néoplasiques, mais qui n'est pas habituel en carcinologie générale où le cancer pancréatique frappe d'ordinaire l'homme plus âgé. Les particularités cliniques sont celles sur lesquelles la plupart des auteurs ont insisté :

- asthénie musculaire très intense confinant la malade au lit;

- oedème des membres inférieurs encore que chez notre malade, il soit resté assez discret,

- troubles psychiques importants fait d'un curieux mélange de symptômes mélancoliques et d'un sentiment de dépersonnalisation et d'indifférence pseudo-schizophrénique. Manque par contre dans notre observation, non pas tellement le diabète qui est apparu de manière transitoire dans l'évolution ultérieure, que la pigmentation qui peut être très intense comme l'ont souligné EDMOND, FARRANT, HALLWRIGHT et ENGEL.

- Biologiquement :

Les 17 cétostéroïdes et les 17 OH corticoïdes sont très élevés, et comme il est habituel, ceux-ci plus que ceux-là.

L'aldostéronurie est normale comme c'est le cas dans presque toutes les observations où elle a été dosée.

Nous avons malheureusement pas pratiqué d'épreuves dynamiques, rappelons toutefois que la réponse à l'injection d'ACTH est d'autant plus faible que les taux initiaux des corticoïdes sont plus élevés, que le test de freination par la dexaméthasone est le plus souvent négatif.

Enfin, la surrénalectomie unilatérale n'a pas modifié le taux des 17 céto et a fait tomber à près de la moitié de sa valeur initiale celui des 17 OH ce qui pourrait être expliqué par l'hypothèse que la sécrétion surrénale des 17 OH était à son maximum avant l'intervention.

L'hypokaliémie avec alcalose symptôme maintenant classique des hypercorticismes para-néoplasiques et sur lequel insis-

tent tous les auteurs est importante, mais chez notre malade l'hypokaliémie est remarquable moins par son chiffre qui n'a jamais été inférieur à 2,5 mEq, se tenant le plus souvent entre 2,8 et 3 mEq que par sa résistance à l'apport de potassium per os et IV d'une part, et par sa tolérance cardiaque non seulement clinique, mais électrique, les E.C.G. répétés n'ayant pas mis en évidence de troubles de la repolarisation.

Quand à l'alcalose, très importante au début de l'hospitalisation : R.A. de 82 volumes et pH à 7,53, elle s'est amendée quelque peu après l'intervention, et peut être faut-il voir dans ce fait une conséquence de la baisse des 17 OH puisque on admet maintenant à la suite des observations de CHRISTY et LARAGH, des travaux et observations de SPRAGUE, de DARROW (cité par RICHET) la responsabilité de l'hypersécrétion de cortisol dans l'étiologie de l'alcalose hypokaliémique à l'exclusion de toute hyperaldostéronisme.

Du point de vue anatomo-pathologique, la biopsie de la tumeur pancréatique faite à Paris révèle un cancer de type langerhansien. La plupart des cancers pancréatiques en cause sont considérés comme des adénocarcinomes ou plus souvent comme des tumeurs de type langerhansien exceptionnellement insulino sécrétantes (HALLWRIGHT, BOURGEOIS, BRICAIRE, FARRANT) mais avec la réserve que dans bien des cas l'indifférenciation cellulaire est telle qu'il n'est guére possible de rattacher la tumeur à un type plutôt qu'à un autre. (HALLWRIGHT).

L'anatomie pathologique de la surrénale enlevée montre une hyperplasie banale et habituelle à ces syndromes para-néoplasiques. Certains auteurs ont trouvé parfois de microadénomes surrénaux (KEPLER).

La pathogénie des hypercorticismes para-néoplasiques a été éclairée par les recherches de CHRISTY, de LIDDLE et de MEADOR. Ces auteurs ont trouvé, tant dans le plasma que dans la tumeur initiale, une substance présentant les mêmes effets biologiques que l'ACTH hypophysaire et de nombreux caractères chimiques et immunologiques communs avec cette hormone. Dans les mêmes cas, l'hypophyse des malades étudiés présentait une franche diminution en ACTH.

On est ainsi amené à penser que le tissu cancéreux sécrète une substance analogue à l'ACTH, l'identité complète n'ayant pu encore été démontrée.

oOo

CHAPITRE II

LES SECRETIONS INAPPROPRIEES D'HORMONE ANTI-DIURETIQUE

- Deuxième malade :

M. L..., Cultivateur âgé de 65 ans, entre dans le service du Professeur LEMENAGER le 19 novembre 1965 pour une opacité pulmonaire droite suspecte. Un mois auparavant le malade avait présenté un épisode pulmonaire aigu avec hémoptysie. (1)

A son entrée, le malade est fatigué, anorexique, amaigri et légèrement dyspnéique.

L'examen général ne met en évidence qu'un gros foie régulier, suggestif avec le faciès et quelques douleurs névritiques des mollets, d'une imprégnation éthylique. L'examen neurologique l'examen cardio-vasculaire, l'examen génito-urinaire sont normaux.

Du point de vue biologique :

- N. F. S. : 5.100.000 G. R. - 5.900 G. B.
- Urée sanguine : 0,19 grammes par litre.
- Glycémie : 1,26
- Cholestérol total : 2,34
- Potassium : 5 mEq
- Protides : 70,5 grammes par litre
- Prothrombine : 94 %
- sidérémie : 1,25 gamma

(1) - Cette observation a été publiée dans le journal de Médecine de CAEN (n°2,pp.101-114) par Monsieur le Professeur LEMENAGER qui nous a très ogligeamment autorisé à l'utiliser.

- créatinine totale : 26,6 mg

Absence d'albuminurie et de glycosurie mais on note :

- une oligurie discrète : diurèse < 1 litre par 24 heures,

- une hyponatrémie : 128,2 mEq et une hypochlorémie : 3 grammes,

- une hypoosmolarité plasmatique : 273 mOsM.

Pour des raisons familiales, le malade s'absente du service le 21 novembre pour 36 heures, toutefois l'apparition de sueurs et d'une discrète confusion mentale, d'une trémulation, faisant craindre la survenue d'un délirium, on lui recommande de boire abondamment pendant cette période.

Il regagne le service le 22, fatigué, obnubilé et nauséeux, l'ionogramme de ce jour montre une baisse de la natrémie à 113 mEq et une hypotonie plasmatique à 262 mOsM.

Devant cet état on est amené à faire une perfusion salée; l'apport de sel 20 g. en 60 heures relèvera la natrémie à 121,7 mEq le 24, 130,4 mEq le 25 sans toutefois lui faire atteindre le taux normal; parallèlement l'état clinique s'améliore quelque peu.

Le 23 novembre la bronchoscopie revèle au niveau du tronc intermédiaire un placard bourgeonnant, saignant facilement, l'éperon du lobe moyen est épaissi et sa biopsie va montrer la nature du cancer, épithélioma anaplasique à petites cellules.

Le syndrome de SCHWARTZ BARTTER est alors évoqué et on cherchera dès lors à le confirmer par une série d'épreuves propres à révéler les variations divergentes de l'hypotonie plasmatique par dilution et de l'hyperosmolarité urinaire avec natriurèse augmentée.

En même temps seront pratiqués scintigramme hépatique, F.O., champ visuel, E.E.G., gamma encéphalogramme à la recherche d'une éventuelle métastase; tous ces examens seront normaux.

Dans un premier temps (20 - 25 novembre)

Surcharge hydrique, on constate une chute de la natrémie de 128,2 à 113 mEq et de la pression osmotique plasmatique de 273 à 242 mOsM. Cette hyponatrémie accentuée correspond à des signes d'hyperhydratation cellulaire avec nausées, vomissements, obnubilation.

Du 23 au 25 surcharge salée (6 grammes de ClNa par litre).

Le 26, le malade n'étant soumis à aucun régime particulier on constate :

- une natrémie à 130,4 mEq et une pression osmotique à 277 mOsM,

- une natriurie de 97,37 mEq en 24 heures. La balance hydrique est positive, la balance sodée est négative.

- contrastant avec une pression osmotique plasmatique basse, une osmolarité urinaire atteignant 730 mOsM par litre.

Dans un deuxième temps (29 novembre au 3 décembre) restriction hydrique (boissons inférieures à 800 cc par 24 heures).

On constate en même temps qu'une augmentation de la natrémie et de la pression osmotique qui atteignent respectivement 132,6 mEq et 282 mOsM, le 3 décembre, une réduction de la natriurie qui tombe à 34,8 mEq ce même jour, le bilan du sodium devient positif. Pendant cette période, l'urine est encore plus concentrée atteignant 870 mOsM par litre le 3.

Les 4,5 et 6 décembre le malade est en régime libre, normosodé, son état est stationnaire, la natrémie diminue légèrement à 128 mEq.

Dans un troisième temps (7 - 8 décembre)

Le malade reçoit 30 milligramme de Prednisone par jour. Aucune modification biologique ne survient, la natrémie persiste à 126 mEq, la natriurie reste élevée à 92 mEq, le bilan sodique est de nouveau déficitaire, le bilan hydrique toujours positif.

On n'a pu pratiquer ni l'épreuve à l'alcool refusée par le malade, ni l'épreuve à la phénylhydantoïne.

Dans un quatrième temps (9 décembre)

On procède à l'épreuve au Mannitol (500 cc à 20 % en perfusion IV de 4 heures).

La diurèse atteint alors un volume jusqu'ici inconnu (1,275 ml) mais cela ne suffit pas à négativer le bilan hydrique, la natriurie persiste à 78 mEq malgré une natrémie basse, 126 mEq.

Par contre les urines ont une osmolarité croissante (1200 mOsM par litre dans le 4e échantillon prélevé en cours de perfusion).

Dans un cinquième temps (10 et 12 décembre)

L'administration d'aldostérone (Aldocortène) à raison de 200 mg par 24 heures va entraîner les modifications suivantes : un effondrement de la natriurie de 78 à 15 mEq tandis que la natrémie passe de 128 à 132 mEq et la pression osmotique plasmatique de 274 à 283 mOsM par litre.

Le bilan sodique redevient positif, le bilan hydrique reste encore positif.

Le 12 décembre l'état du malade s'aggrave, des vomissements apparaissent, une dyspnée de type Cheynes Stokes s'installe.

On reprend l'aldocortène à titre thérapeutique.

La natriurie va tomber à des chiffres très bas, natrémie et pression osmotique atteignant pour la première fois leurs valeurs normales, mais le bilan hydrique reste positif et l'urine hyperosmolaire.

Le malade décède le 15 décembre.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Les dosages hormonaux pratiqués sur les urines des 4, 5 et 6 décembre ont eu les résultats suivants :

- 17 C.S. : 5,60 milligrammes par 24 heures,
- 17 OH : 12,06 milligrammes par 24 heures
- Aldostérone : 1 gamma par 24 heures,
- Activité antidiurétique : 1360 u ADH par litre.

- DISCUSSION

L'ensemble des troubles présentés par notre malade constitue une illustration complète du syndrome décrit par SCHWARTZ-BARTTER en 1957.

Si dès 1938, WINKLER et CRANKSHAW décrivaient l'association de troubles électrolytiques et d'un cancer du poumon, ce sont les premiers auteurs cités qui rattachèrent ces troubles électrolytiques à une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.

Le syndrome a été reconnu depuis d'une manière non exceptionnelle tant en France (BRICAIRE, LINQUETTE, DELAERE, ROUMAGOUX) qu'à l'étranger (AMATRUDA, GOLDBERG, GRANTHAM, WILLIAM) et les observations publiées se multiplient :

En 1965, LINQUETTE et LEPRAT établissent leur rapport au 35ème congrès de Médecine sur une vingtaine de cas, DUMAS en 1966, en décembre 45. BRICAIRE dans une mise au point récente fait état de 61 cas de syndromes associant cancer hyponatrémie et hyperosmolarité urinaire.

Il ne fait guère de doute que la fréquence de ce syndrome sera mieux jugée dans les prochaines années et LINQUETTE a pu proposer sa recherche systématique chez les malades atteints de cancer bronchique.

En effet, les signes cliniques sont inconstants et nullement spécifiques quand ils existent; liés à l'hyponatrémie ce sont ceux d'une "intoxication" par l'eau.

- symptômes digestifs : nausées, anorexie, absence de soif,

- symptômes neurologiques tels que somnolence, tremblement, voire mouvements choréiformes, convulsions lorsque l'hyponatrémie est très importante.

- troubles psychiques : ralentissement idéatoire, troubles de la mémoire, confusion mentale, états d'agitation ou d'agressivité (BRICAIRE), volontiers rapportés à une métastase cérébrale quand le cancer est connu.

Ces troubles sont d'installation rapide, parfois liés à une hyperhydratation intempestive comme dans notre observation ou à la prise malencontreuse de diurétiques (MORNEZ), ils peuvent précéder de loin les manifestations respiratoires (8 mois dans un cas cité par DUMAS).

Le cancer associé est dans la très grande majorité des cas un carcinome bronchique anaplasique à petites cellules, toutefois sont signalés un carcinome pancréatique, un réticulosarcome, un cancer duodénal, un thymome.

Tous les malades sont âgés de plus de 50 ans et de sexe maxculin à l'exception de deux cas.

Notre malade n'échappe pas à la règle et présente un cancer de la bronche intermédiaire du poumon droit, connu pour se révéler par un tableau de pneumopathie aiguë (LATARJET).

Les troubles biologiques

Ce sont eux qui donnent son individualité au syndrome. L'hyponatrémie est constante, de l'ordre de 120 mEq, sauf dans un cas où elle se révèle après surcharge liquidienne (DELAERE).

Chez notre malade elle a persisté pendant toute la durée de l'hospitalisation.

Il en résulte une hypotonie plasmatique, signalée dans toutes les observations, d'intensité variable.

Par contre, comme il n'existe ni perte d'eau, ni diminution du volume extra-cellulaire il n'y a pas de déshydratation.

L'eau totale, quand elle a été mesurée s'est révélée normale ou inconstamment élevée (GRANTHAM).

Dans les urines, la natriurie est importante et l'osmolarité, toujours supérieure à l'osmolarité plasmatique, se situe entre 400 et 1000 mOsM par litre, elle atteignait 730 mOsM chez notre malade.

La clearance de l'eau libre CH_2O, définie comme la différence entre le volume urinaire et la clearance osmotique (volume d'eau nécessaire pour diluer les excreta urinaires dans les mêmes proportions que dans le plasma), est constammant négative fait important dans la physiopathologie du syndrome.

Les autres troubles électrolytiques sont contingents :

- chlorémie basse en rapport avec l'hyponatrémie,
- kaliémie normale ou modérément élevée,
- calcémie et phosphorémie sont normales ou peu perturbées,
- il n'existe pas de troubles de l'équilibre acidobasique.

L'exploration corticosurrénale se révèle normale :

- 17 céto, 17 OH corticoïdes ont des taux normaux qui s'élèvent sous perfusion d'ACTH.

- l'aldostéronurie quand elle a été dosée est le plus souvent normale rarement basse.

Dans le cas de notre malade, elle était abaissée.

La physiopathologie du syndrome de SCHWARTZ BARTTER est maintenant solidement établie. Les troubles sont liés à une une hypersécrétion d'hormone antidiurétique.

Cette notion établie par BARTTER et coll. en 1957 à la suite des travaux de LEAF (1953) a été entièrement confirmée dans les années ultérieures par la découverte d'une hyperactivité HAD chez les malades porteurs d'un tel syndrome.

Physiologiquement, la sécrétion d'HAD est réglée par les variations de la pression osmotique plasmatique.

Dans les états d'hyper-hydratation avec osmolarité plasmatique basse, la clearance de l'eau libre (C_FH_2O) est positive, le volume d'urine est nettement supérieur à celui nécessaire pour diluer les excreta dans la même proportion que dans le plasma, il n'y a pas de sécrétion d'HAD.

Dans les deshydratations, la clearance de l'eau libre est négative, le volume d'urine est inférieur au volume d'eau nécessaire pour obtenir une concentration osmotique urinaire identique à celle du plasma, l'hormone est sécrétée.

La sécrétion d'HAD se produisant en présence d'une hypo-osmolarité plasmatique et tendant donc à maintenir et à aggraver le trouble électrolytique sera alors inadéquate.

Elle surviendra dans les états ou l'osmolarité et le volume extra-cellulaire diminuent, saignée, insuffisance surrénale; dans ces cas, la régulation de la volémie l'emporte sur celle de l'osmolarité, la sécrétion d'HAD inappropriée en ce qui concerne l'osmolarité, est appropriée vis à vis de la volémie qu'elle va tendre à rétablir, et demeure ainsi un mécanisme homéostatique.

Totalement paradoxale par contre apparaît la sécrétion d'HAD qui survient lors d'une hypo-osmolarité plasmatique accompagnant une volémie normale ou augmentée.

C'est le cas du syndrome de SCHWARTZ BARTTER : cancer du poumon avec hypersécrétion d'HAD; c'est aussi le cas de ces états dont la pathogénie est inconnue ou discutable et que BRICAIRE inclut sous le terme de pseudo- syndromes de SCHWARTZ : affections cérébrales les plus variées tumeurs,traumatismes, méningites, syndromes de GUILBAIN BARRE, porphyries aiguës, myxoedème, cardiopathies décompensées, syndromes infectieux pulmonaires. Le contexte est évidemment tout différent.

Il y a lieu aussi de préciser ici que l'association d'hypo-osmolarité plasmatique avec hyponatrémie et d'hyper-osmolarité urinaire n'est pas propre au syndrome de SCHWARTZ mais peut se voir dans les insuffisances surrénales aiguës ou chroniques, les réductions importantes du flux glomérulaire ou au cours de l'insuffisance hépatique.

Il importe donc d'éliminer ces affections pour le diagnostic du syndrome de SCHWARTZ. C'est le but des épreuves dynamiques que d'affirmer la réalité de l'hypersécrétion d'HAD.

Elles peuvent être groupées sous quatre rubriques (BRICAIRE).

1) Epreuves de freination :

Surcharge hydrique simple :

- absorption en une 1/2 heure de 10 à 20 ml d'eau par kilogramme de poids.

- recueil des urines toutes les trente minutes, pendant les 4 heures suivantes, dans chaque échantillon, mesure de la densité, de l'osmolarité, de la natriurie.

Dans le cadre du syndrome de SCHWARTZ la densité s'abaisse médiocrement et la natriurèse augmente, la clearance de l'eau libre reste négative en permanence.

Surcharge hydrique avec adjonction d'éthanol :

- mêmes conditions que précédemment et prise de 50 grammes d'éthanol.

L'inhibition par l'alcool de l'activité antidiurétique avec augmentation supplémentaire de $C_F H_2O$ ne se produit pas dans le syndrome de SCHWARTZ, $C_F H_2O$ reste négative, mais peut avoir lieu dans les pseudosyndromes de SCHWARTZ.

Surcharge hydrique avec prise de diphénylhydantoïne (250 milligrammes par voie IV), de chlorpromazine ou de réserpine. Mêmes résultats que dans l'épreuve précédente.

2) Epreuve de surcharge en vasopressine :

L'administration de vasopressine à raison de 5 unités IV ou celle de 1 mg par voie IV de nicotine (qui réalise une hypervasopressinémie endogène) ne provoque aucune antidiurèse supplémentaire.

3) Epreuve de retriction hydrique (500 ml par jour)

Poursuivie sur plusieurs jours, elle parvient dans tous les cas à rétablir la natrémie et à diminuer l'hypernatriurèse. Cette normalisation peut être obtenue encore plus rapidement par l'adjonction d'un régime salé (10 grammes par jour de Cl Na).

4) Action des diurétiques :

Elle est variable et dépend de leur point d'action sur le tubule rénal.

Les diurétiques agissant sur la réabsorption proximale du sodium entraînent en présence d'HAD une plus grande réabsorption de l'eau au niveau du tube distal et négativent encore davantage la clearance de l'eau libre.

Bien différente est l'action de l'acide ethacrinique qui inhibant au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle, la réabsorption du sodium supprime l'hypertonie de la médullaire rénale et positive la clearance de l'eau libre, même en présence d'HAD.

L'épreuve à l'acide ethacrinique (100 milligrammes per os), (de SOUSA) pratiquée après les épreuves précédentes confirme la réalité de l'hypersécrétion d'HAD en positivant $C_F H_2O$.

L'épreuve au mannitol (perfusion de 250 ou 500 ml de mannitol à 20 %) permet d'affirmer l'hyperhydratation du malade : la diurèse produite devenant de plus en plus hyperosmolaire au cours de la perfusion.

Enfin, l'administration de corticoïdes avec ou sans surcharge hydrique permet le diagnostic entre insuffisance surrénale et hypersécrétion d'HAD, dans la première éventualité la clearance de l'eau libre devient positive lors de cette épreuve alors qu'elle demeure négative dans la seconde.

Le diagnostic de Syndrome de SCHWARTZ BARTTER peut être étayé par de multiples examens.

"en pratique un critère positif (persistance d'une $C_F H_2O$ négative sous surcharge hydrique) trois critères négatifs (intégrité rénale corticosurrénale et hépatique) suffisent à affirmer l'hyperactivité anti-diurétique. Cette hyperactivité est confirmée par l'épreuve à l'acide éthacrique tandis que l'épreuve à l'alcool permet son approche étiologique" (BRICAIRE).

Si l'hyperactivité HAD rend compte de toutes les anomalies biologiques du syndrome de SCHWARTZ la physiopathologie de l'hypernatriurie est encore sujet à controverses.

Plusieurs hypothèses ont été proposées :

- action natriurique propre à la vasopressine, actuellement non prouvée,

- diminution de la sécrétion d'aldostérone par augmentation de la volémie et diminution de la production de rénine.

En faveur de ce mécanisme plaident les taux abaissés d'aldostéronurie de quelques observations dont la nôtre, mais cette modification est inconstante, aussi bien d'ailleurs que celle de la réninémie.

Augmentation de la filtration glomérulaire et diminution de la réabsorption tubulaire proximale du sodium contre laquelle s'inscrivent les expériences de RECTOR et de LEVINSKY de constriction supra-rénale de l'aorte.

HEINEMANN et LARAGH plaident eux, pour une action propre de la pression veineuse centrale qui modifierait l'excrétion rénale de Na indépendamment de l'aldostérone.

Nous avons vu que le syndrome de SCHWARTZ BARTTER s'expliquait parfaitement par une hyperactivité antidiurétique.

Le mécanisme de cette hyperactivité HAD a été lui aussi discuté.

La théorie de l'atteinte vagale (SCHWARTZ, DOSSETOR) qui qui faisait de la destruction des X par compression ou envahissement néoplasique, le facteur d'une défrénation permanente des noyaux hypothalamiques sécréteurs de l'HAD est maintenant abandonnée au profit de celle qui rend responsable du syndrome une sécrétion directe par la tumeur de matériel ADH like.

De nombreux auteurs ont réussi à isoler un tel matériel non seulement dans le sang ou les urines, mais aussi dans la tumeur (BOWER, BRICAIRE, AMATRUDA, BARRACLOUGH, DELAERE, LEBAC, UTIGER).

Cette substance polypeptidique semble bien être l'hormone antidiurétique comme le laissait déjà soupçonner son inactivation par le thioglycoblate et comme semble l'avoir démontré UTIGER par sa méthode de dosage radio immunologique.

CHAPITRE III

LES HYPERCALCEMIES.

- Troisième malade :

M. A.R..., 53 ans, cultivateur, assez gros fumeur (20 - 30 cigarettes par jour), présente en mars 1966 une douleur scapulaire gauche intermittente, survenant volontiers en décubitus ou après effort.

En avril, outre sa douleur qui persiste et devient plus fréquente c'est une petite hémoptysie qui le décide à consulter.

Le cliché pulmonaire montre une opacité sous claviculaire gauche de la taille d'un abricot.

Sur les tomographies, il s'agit d'une opacité dense et irrégulièrement excavée du lobe supérieur gauche, très postérieure, siégeant de 6 à 9 cm du plan dorsal; l'aspect est évocateur d'une néoplasie d'autant plus que les examens bactériologiques des crachats sont normaux.

La bronchoscopie avec bronchoaspiration est faite le 22 avril, elle montre l'intégrité de l'arbre bronchique.

L'excellent état général du malade malgré une discrète insuffisance respiratoire de type obstructif, l'absence de tout signe clinique d'autre néoplasie fait décider une thoracotomie exploratrice.

L'intervention a bien lieu le 30 avril (Docteur BEZARD) : il existe dans le lobe supérieur gauche une tumeur adhérant en arrière du gril costal du volume d'une orange.

Lobectomie supérieure gauche et résection des 4e et 5e côtes. Curage ganglionnaire homolatéral et sous trachéal.

L'examen anatomo-pathologique (Docteur ROUSSELOT) revèle un épithélioma bronchique atypique, les amas néoplasiques

sont volumineux à contours souvent imprécis, parfois aussi la tumeur envahit de manière diffuse. Les cellules ont des noyaux de taille variable grossièrement structurés, parfois monstrueux,un protoplasme abondant légèrement basophile. Il n'existe pas de différenciation épidermoïde nette.

Le fragment de côte ne montre pas d'envahissement osseux mais la tumeur prolifère dans le tissu fibreux accolé à la côte.

Il n'y a pas de métastase sur les ganglions prélevées.

Les suites opératoires sont compliquées par un épanchement pleural gauche pendant une quinzaine de jours, une phlébite du membre inférieur droit et un bigéminisme persistant environ 10 jours. Toutefois tout finit par rentrer dans l'ordre et le malade regagne son domicile le 2 juin en assez bon état général.

Malgré un fébricule persistant, l'amélioration se maintient jusqu'au 21 juin.

A cette date, installation brusque d'une polyurie supérieure à deux litres avec soif concomitante.

Le 22 juin la diurèse a encore augmenté et atteint quatre litres; le malade présente une gène respiratoire discrète, quelques troubles du caractère, et on remarque une violente bouffée vasomotrice à l'ingestion de quelques gorgées de vin.

Le 23 juin, la diurèse dépasse quatre litres, faite d'urines troubles sédimentant dès la fin de la miction.

Une épreuve de la soif est mal tolérée et doit être interrompue au bout de quelques heures.

L'état respiratoire s'est aggravé, l'encombrement bronchique oblige à une nouvelle hospitalisation.

A l'entrée deux ordres de troubles sont notés :

- d'une part, l'insuffisance respiratoire avec encombrement pulmonaire. Sur le cliché thoracique il existe une opacité para-trachéale gauche du volume d'une grosse orange et un aspect flou de tout le poumon gauche restant.

Une ponction pleurale blanche, le fébricule, une leucocytose à 50. 000 G. B. militent en faveur d'un abcès.

- d'autre part, un syndrome polyuro-polydipsique; la diurèse atteint 4 litres en 15 heures, elle entraîne une soif importante mais il n'y a pas de modification électrolytique notable à l'ionogramme.

Cette polyurie sera stoppée par l'injection de 10 unités de posthypophyse retard.

Dans la soirée, on note l'apparition d'un bigéminisme après l'injection d'une ampoule de cédilanide et on a la surprise de trouver une hypercalcémie à 150 milligrammes.

Le malade est trachéotomisé dans la nuit.

Le 24 juin l'état respiratoire est inchangé, les aspirations bronchiques ne sont pas productives, il existe une désaturation artérielle, une hypercapnie et une acidose (pH : 7,27); probablement mixte puisque la réserve alcaline ne dépasse pas 70 volumes.

La diurèse a franchement baissé : 1,700 litre,

La Calciurie est de 220 milligrammes par litre.

La calcémie de 160 milligrammes.

Le 25 juin le malade est mis sous respiration assistée, il verse dans le coma respiratoire et acidosique, la calcémie atteint 170 milligrammes, la calciurie est de 200 milligrammes par litre, mais la diurèse a baissé considérablement et atteint à peine 0,700 litre.

Dans la nuit, perfusion de tétracémate disodique.

Le 26 juin, on observe une diminution lente et faible de la calcémie qui est à 144 milligrammes à 6 heures, 138 milligrammes à 20 heures; mais le malade est très oligurique, la diurèse est de 0,250 litre, pour 12 heures.

Vers 20 heures, inondation bronchique par vomique, à 23 heures collapsus, l'exitus survient 3 heures plus tard.

Il n'a pas été possible de faire l'autopsie

- DISCUSSION

Dans cette observation, l'évolution à partir de l'intervention est dominée par deux ordres de troubles :

- d'une part, une insuffisance respiratoire,

- d'autre part, une hypercalcémie majeure.

Les conséquences conjuguées de ces deux trouble ayant entraîné le décès.

Cette évolution très rapide est responsable du caractère incomplet de l'observation, manquent en particulier les données biologiques, radiologiques et anatomiques qui auraient pu nous fournir les éléments d'une compréhension claire des troubles présentés par ce malade.

On peut néanmoins avancer quelques hypothèses qui ne sont pas purement gratuites.

L'origine des troubles respiratoires ne semble pas résider dans un épanchement pleural, enkysté ou non, séquelle de l'intervention : l'absence de douleur, le type de la dyspnée, la ponction pleurale improductive, l'encombrement respiratoire militent contre ce diagnostic. Plus vraisemblable nous paraît la possibilité d'un abcès se développant à bas bruit, plaident en sa faveur, la leucocytose, l'encombrement pulmonaire, l'image radiologique, la vomique préterminale. Il n'est pas interdit de penser que cet abcès s'est développé sur une récidive ou une extension du cancer initial.

Cet abcès a du se développer très progressivement car l'état général du malade lui a permis, de retour chez lui quelques exercices pénibles, et d'autre part la dimension de l'opacité pulmonaire du 23 juin ne nous paraît guère plaider pour son apparition très récente.

L'hypercalcémie ne peut non plus recevoir d'explication pathogénique irréfutable.

Certaines hypothèses peuvent être éliminées rapidement ainsi une hypervitaminose D, une sarcoïdose un apport calcique important, une hémopathie maligne ou un myélome ne nous retiendront pas.

L'hypothèse d'une hyperparathyroïdie primitive ou secondaire ne semble guère probable, M. R.... n'ayant jamais présenté les signes osseux ni surtout les signes rénaux de cette maladie, n'avait jamais fait de colique néphrétique, ne présentait pas d'infection urinaire lors de la première hospitalisation enfin, les différents clichés du thorax ne montraient aucune déminéralisation osseuse.

Le diagnostic se circonscrit entre une métastase osseuse et une hypercalcémie paranéoplasique et en l'absence de documents suffisants, il ne nous est pas possible de trancher.

Il est bien connu que les métastases ostéolytiques élèvent la calcémie, la destruction d'un gramme d'os libérant 100 milligrammes de calcium (LITCHWITZ), l'élimination rénale peut être insuffisante si l'apport dépasse 500 milligrammes par jour (HAMBURGER).

Dans de telles conditions, une insuffisance rénale aiguë peut résulter de cette hypercalcémie liée à des métastases multiples (SAMUELSON). Cette hypercalcémie d'origine métastatique est en général isolée et modérée, la phosphorémie est normale ou même élevée proportionnellement à l'hypercalcémie, en outre il s'agit de métastases ostéolytiques s'accompagnant d'images radiologiques de déminéralisation et non d'images de condensation, enfin cette hypercalcémie n'est nullement constante dans les syndromes métastatiques.

Chez notre malade l'éventualité d'une telle métastase ne peut être réfutée catégoriquement mais il faudrait admettre, vu l'importance de cette hypercalcémie, ou bien de multiples localisations sans la moindre atteinte thoracique puisque les clichés pulmonaires montraient l'intégrité osseuse ou bien une localisation unique et massive mais sans aucun signe clinique.

L'hypercalcémie d'origine paranéoplasique dont le cas princeps remonte à 1948 (ALBRIGHT) a fait l'objet de multiples publications depuis ces dernières années. Les auteurs en précisant les différents aspects cliniques ou la pathogénie (CONNOR, NETTER, GOLDBERG, TASHJIAN). Actuellement une trentaine de cas sont connus.

Le cancer initial est d'origine très variable, majorité de cancer du rein et du poumon mais aussi utérin, ovarien, pancréatique, hépatique, vésical, on peut même observer le syndrome hypercalcémique au cours de sarcomatose (PLIMPTON).

Les tumeurs sont souvent volumineuses ou s'accompagnent volontiers de métastases multiples, ganglionnaires, pleurales, péritonéales, mais il n'existe pas de signes cliniques et radiologiques de métastases osseuses.

L'aspect de l'os est le plus souvent normal et n'évoque en rien l'hyperparathyroïdie sauf dans quelques cas, où existait une décalcification modérée (HOREAU, PLIMPTON, NOENINCKE).

Histologiquement (HOREAU, GOLDBERG) il n'existe pas de résorption osseuse dans la plupart des cas mais des travées osseu-

ses grêles, toutefois STONE aurait trouvé des signes d'intense activité ostéoclasique. Cliniquement l'hypercalcémie est latente dans un grand nombre de cas et de découvertes fortuite , ailleurs les signes d'appel ne sont nullement spécifiques, consistant en troubles digestifs banaux : anorexie complète, vomissements, constipation, ou altération rapide de l'état général avec asthénie importante et amaigrissement rapide ; ou en altération de la conscience : somnolence, stupeur, parfois coma qui sont souvent mis sur le compte d'une métastase cérébrale que ne trouvent pas les examens orientés.

Plus évocateurs sont l'installation plus ou moins rapide d'une polyurie et d'une soif vive (LUCAS), ou d'une tachycardie, d'extrasystoles avec modifications électrocardiographiques : raccourcissement de QT, effacement des ondes T, apparition d'une onde U.

Notre malade a présenté à deux reprises dés épisodes d'extra-systolie auriculaire déclenchés par l'injection de faibles doses de Célidanide, mais nous n'avons pas remarqué, sur les différents tracés, de modification des complexes, ni d'ailleurs de signes d'intoxication digitalique.

Au total, ces signes isolés sont assez peu spécifiques, leur association et surtout leur intensité et leur survenue, d'autant plus rapide que l'hypercalcémie est plus élevée, pourraient permettre d'évoquer le diagnostic, que confirmerait le dosage de la calcémie. Par définition en effet, l'hypercalcémie est constante, souvent modérée de l'ordre de 120 à 125 milligrammes, elle s'élève lors de la période terminale et des chiffres de 180, 220, 230 milligrammes ont été signalés (PLIMTON, HOREAU, SCHATTEN). Cette élévation peut être brutale (LUCAS) et entraîner des troubles cliniques alarmants.

L'hypophosphorémie est moins constante et n'existe que dans 20 observations sur 28, elle est variable, pouvant descendre à 8 mg dans un cas de CONNOR, elle peut apparaître tardivement (HOREAU).

Les phosphatases alcalines, sans valeur en cas de métastases hépatiques, peuvent être normales.

La calciurie, constamment élevée, dépasse 300 milligrammes par 24 heures et des chiffres supérieurs à 600 milligrammes par 24 heures ont été signalés (observations du Mass. Gen. Hosp.).

Chez notre malade, la calcémie était de 200 milligrammes par litre, le 25 juin, alors que la diurèse n'était plus que de 700 millilitres par 24 heures, il est permis de supposer que l'excrétion calcique était élevée lorsque la diurèse atteignait 4 litres.

La phosphaturie mesurée dans quelques observations a été trouvée élevée (900 à 2.250 milligrammes par 24 heures).

Des manifestations fonctionnelles rénales peuvent se voir, outre la polyurie avec urines hypotoniques résistant à la pitressine , une alcalose métabolique avec urines acides n'est pas exceptionnelle (RICHET).

Chez notre malade, la densité urinaire était de 1004 le 24 et s'est élevée à 1011 le 26, en même temps que la diurèse tombait de 4 litres à 0,500 litre, et que l'urée sanguine s'élevait régulièrement de 0,57 gramme par litre à 1,50 gramme par litre, tandis que la concentration uréique urinaire était de 14 grammes par litre à la période préterminale. Il est difficile de savoir si l'oligurie terminale est liée à une insuffisance rénale aiguë ou à l'injection de vasopressine dont l'effet est généralement nul sur la diurèse. Nous n'avons pas noté par ailleurs d'alcalose métabolique mais une acidose respiratoire sévère , celle-ci ayant peut-être masqué celle-là.

La pathogénie des hypercalcémies paranéoplasique n'a pas manqué de soulever de multiples hypothèses dont aucune ne semblait avoir fait sa preuve jusqu'à date récente.

L'hypothèse d'une secrétion par la tumeur de substance se liant au calcium plasmatique et entraînant une chute du calcium ionisé d'où hyperparathyroïdie réactionnelle (PLIMPTON, LEMAN) ne tient pas compte de l'aspect normal ou même parfois hypoplasique des parathyroïdes, observé post-mortem ou même du vivant du malade.

Il en est de même de celles qui supposent une production par la tumeur de substance parathyréostimulante (STONE), de vitamine D (LUCAS, STUDER), dans ce dernier cas, on néglige alors l'hypophosphorémie fréquemment observée.

Plus vraisemblable parait l'hypothèse selon laquelle la tumeur secréterait une substance analogue à la parathormone.

Elle rend compte de l'aspect histologique des parathyroïdes et explique parfaitement l'effet de l'ablation de la tumeur ; ou de ses plus volumineuses métastases ; chute immédiate de la calcémie à des taux normaux ; inversement, réapparition de l'hypercalcémie en cas de récidive. L'ablation des tumeurs a été pratiquée 13 fois (ABOUAW, Mass. Hosp., CONNOR, NOENINCKE, PLIMPTON) et dans 8 cas la normalisation de la calcémie s'est produite. Le même effet a été observé après radiothérapie de la tumeur (PLIMPTON).

Une objection non négligeable persistait : l'impossibilité d'isoler dans ces tumeurs un extrait ayant les propriétés de la parahormone (COLLIP, SCHATTEN, HOWARD).

Cette objection semble pouvoir être rejetée depuis les travaux de TASHJIAN qui, par une méthode originale, a réussi en 1964 et 1965 à isoler dans 6 cas une substance ayant les propriétés antigéniques de la parathormone, et même à doser le taux de cette substance dans les tumeurs ou leurs métastases.

Le traitement de l'hypercalcémie paranéoplasique est décevant, les corticoïdes de même de l'EDTA ont une action irrégulière, on en est réduit au régime hypocalcique et aux perfusions abondantes destinées à favoriser l'élimination urinaire du calcium.

Peut-être l'emploi récemment préconisé de la thyrocalcitonine (MARTIN, JOB) pourra-t-il améliorer le pronostic à court terme de ce curieux syndrome.

CHAPITRE IV

LES AUTRES SYNDROMES ENDOCRINIENS

Les syndromes paranéoplasiques endocriniens ne se limitent pas aux hypercorticismes, aux antidiurèses inapropriées ou aux pseudo-hyperparathyroïdies, d'autres dysendocrinies paranéoplasiques ont été décrites. Leur fréquence est variable, leur pathogénie encore souvent discutée. Dans leur rapport au 35e Congrès Français de Médecine LINQUETTE et LEPRAT en dressent une liste exhaustive.

L'hyperthyroïdie paranéoplasique est connue depuis 1956 par les travaux de DE GENNES et BRICAIRE. Les publications nombreuses parues depuis cette date ont précisé la physionomie du syndrome.

L'hyperthyroïdie survient dans la seconde moitié de la vie chez les hommes après 50 ans, chez les femmes après la ménopause.

Les deux sexes sont à peu près également atteints, notions qui contrastent avec le tableau habituel de la maladie de BASEDOW.

Les cancers associés sont divers : grosse majorité de cancers du tube digestif, en particulier du colon (DE GENNES), suivis de près par le cancer bronchique (DE GENNES), viennent ensuite des hémopathies malignes (BOUDIN), des néoplasmes de la prostate, du sein, de l'utérus, un cas de cancer du testicule et six cas de cancer de la thyroïde (BRICAIRE, LAROCHE) ou le tissu tumoral n'était le siège d'aucune fixation d'iode mais s'accompagnait d'hyperfonctionnement du tissu voisin.

La séméiologie de l'hyperthyroïdie est celle, le plus souvent, d'une thyréotoxicose pure, dominée par l'amaigrissement et des manifestations myasthéniques, les autres signes étant d'intensité variable.

Métabolisme de base, taux de fixation d'iode sont augmentés.

Dans la plupart des cas, manque l'exophtalimie et le goitre est peu important.

Exceptionnellement, le tableau est celui d'une maladie de BASEDOW avec sa composante diencéphalo hypophysaire (LAROCHE).

Dans ces syndromes d'hyperthyroïdie paranéoplasique, la découverte du cancer peut précéder celle de l'hyperthyroïdie. L'inverse est beaucoup plus fréquent et le cancer est découvert lors d'une recherche systématique, ailleurs il se manifeste spontanément et volontiers dans les mois qui suivent la cure radicale de l'hyperthyroïdie.

La pathogénie de ce syndrome est encore très discutée. L'hypothèse d'une simple coïncidence entre deux affections toutes deux fréquentes ne peut être retenue, étant donné les caractères particuliers de l'hyperthyroïdie, l'âge et le sexe des sujets qui en sont atteints.

Celle d'une réaction de défense due à l'augmentation des oxydoréductions dans les tissus sains à pour elle le fait que, dans quelques cas, le cancer a semblé évoluer plus rapidement ou s'est révélé après guérison de l'hyperthyroïdie.

Contre cette hypothèse, plaide la découverte, dans quelques cas récents, d'une activité TSH like dans le tissu tumoral (ODELL) et dans un autre cas (STEIBIGER) celle d'une activité TSH élevée dans le sérum avec évolution parallèle des deux syndromes, l'hyperthyroïdie se réduisant après chimiothérapie efficace du cancer. Ces observations autorisent à penser que la tumeur est le siège d'élaboration d'une substance TSH-like.

Quoi qu'il en soit, la découverte d'une hyperthyroïdie chez un sujet âgé ou plus simplement en dehors du cadre étiologique habituel, doit faire rechercher le cancer. En outre, les auteurs se rejoignent pour recommander la prudence dans le traitement de toute hyperthyroïdie survenant chez un cancéreux.

Les gynécomasties sont un symptôme présent dans nombre d'affections. Leur interprétation est rendue difficile, étant donné les incertitudes qui règnent sur la physiologie de la croissance mammaire notamment le rôle exact de l'hypophyse prête encore à discussion (LINQUETTE, MASSIN).

En tenant compte des faits expérimentaux et cliniques non contestables, on tend à admettre l'explication suivante du développement des glandes mammaires (ROSA) ; il y a lieu de considérer deux étapes : un premier temps correspondrait à la prolifération des galactophores, le deuxième au développement acineux. Le contrôle hormonal serait réalisé par les oestrogènes, responsables du premier temps à la fois par action directe sur la glande et par relais hypophysaire puisque expérimentalement, l'hypophysectomie inhibe le développement mammaire induit par les injections parentérales d'oestrogènes.

La progestérone en synergie avec les oestrogènes déterminerait la prolifération acineuse. La prolactine hypophysaire qui a été assimilée à un facteur mammotrope agirait à la fois sur les deux temps, son action sur la lactogénèse serait inhibée par la progestérone.

En outre, on a attribué aussi un rôle dans le développement mammaire à l'hormone somatotrope qui agirait lors du premier temps et à l'ACTH par l'intermédiaire des stéroïdes surrénaux (DOCA ou déhydroandrostérone) (ROSA).

En pathologie, n'entrent pas dans notre propos les gynécomasties survenant lors des tumeurs endocriniennes, cancer surrénaliens ou testiculaires, mais les gynécomasties survenant lors de cancers non endocriniens.

Si on signale une gynécomastie dans un cancer pancréatique (JAFFIOL), une étiologie domine, et de très loin, par sa fréquence : le cancer du poumon. La gynécomastie y est rarement isolée (BARIETY), bien plus souvent associée a une dysacromélie, certains malades présentent en outre un aspect acromégaloïde (COURY).

Cette gynécomastie n'est jamais volumineuse, elle est bilatérale trois fois sur quatre.

Les dosages biologiques sont variables, souvent normaux, certaines observations font état d'augmentation des oestrogènes urinaires ou de baisse des androgènes, de taux FSH normaux ou élevés.

La gynécomastie peut régresser après thérapeutique du cancer mais aussi une fois après vagotomie (HUGUENIN).

La pathogénie n'en est peut-être pas univoque, le rôle d'un facteur tissulaire local ne saurait être négligé, expliquant l'atteinte unilatérale ou la régression après vagotomie ; celui d'une participation hypophysaire peut-être retenu dans quelques cas (COURY, HUGUENIN) où l'hypophyse présentait histologiquement un aspect d'hyperplasie éosinophile, encore que manque alors le chainon intermédiaire entre tumeur et hypophyse ; on pourrait admettre dans ce cas la production par la tumeur d'une substance type GRF (RACADOT).

Enfin, l'existence d'une élimination excessive de FSH, et surtout la recherche positive dans la tumeur de gonadotrophine est un argument de poids en faveur d'une secrétion tumorale directe (FUSCO).

On peut encore ranger dans le cadre des syndromes paranéoplasiques endocriniens les hypoglycémies survenant chez des malades porteurs de tumeurs non pancréatiques. Les problèmes phy-

siopathologiques posés par cette association sont loin d'être résolus, mais il ne semble pas abusif, devant certaines observations récentes, de considérer que certaines hypoglycémies relèvent d'un mécanisme analogue à celui des syndromes vus précédemment.

Des revues générales récentes ont précisé les aspects cliniques de ces hypoglycémies. (BARRENGHI, LEGER, UNGER, CAQUET). Le nombre de cas décrits depuis l'observation princeps de DOEGE en 1930 était de 38 en 1961 (BOULET), il dépasse actuellement la centaine (BARENGHI).

Le tableau est le plus souvent celui d'une hypoglycémie grave avec accidents neurologiques majeurs, coma ou convulsions, certains malades font des crises subintrantes nécessitant l'apport de quantités considérables de sucre dans l'alimentation (DEROT). Les examens biologiques montrent une glycémie de base toujours basse, souvent inférieure à 0,50 gramme par litre.

Les différentes épreuves dynamiques donnent des résultats variables,courbes d'hyperglycémie provoquée, avec ou sans régime glucidique, souvent écrasées, ailleurs de type paradiabétique ou normales (HAYES, LEGER, MILLER).

L'injection d'insuline peut être suivie d'une majoration de l'hypoglycémie (BOULET, VOLPE), une absence de réponse est plus fréquente.

L'épreuve au tolbutamide ne provoque en règle aucune hypoglycémie supplémentaire à une exception près (LEGER).

La tumeur évolue plusieurs années avant que n'apparaissent l'hypoglycémie (CROCKERS, LOWER, STAUFFER), ailleurs les accidents neurologiques de celle-ci sont révélateurs (WITHNEY, SCHMID, BOULET).

Quand l'exérèse de la tumeur est possible, elle entraîne la guérison de l'hypoglycémie, qui peut réapparaître à l'occasion de récidive (STAUFFER).

L'insulinémie, quand elle a pu être dosée, a toujours été trouvée normale (YALOW) sauf dans un cas (OLEESKY) ; l'activité insulinique du sérum dosée par une méthode biologique a été trouvée élevée à trois reprises (GONZALES, VOLPE, WHITNEY).

Les tumeurs responsables sont dans la grande majorité des cas des tumeurs conjonctives, en général malignes, uniques ou multiples, elles siègent dans le thorax, l'abdomen, ou sont rétropéritonéales, elles sont très souvent volumineuses, les tumeurs épithéliales peuvent aussi être en cause : cancer du foie primitif ou secondaire, cancers de l'estomac ou du colon,surrénalome, néphroblastome, cancer de la vessie, cancer du poumon.

En dehors du cas où la destruction hépatique massive (DEROT) pourrait expliquer l'hypoglycémie par disparition de la fonction glycogénique, de multiples théories tentent d'expliquer le syndrome. Analysées par UNGER, elles sont au nombre de six, ce qui témoigne de l'incertitude qui règne en ce domaine :

- Consommation excessive de glucose par la tumeur, elle rendrait compte de la présence de glycogène dans certaines tumeurs mais cette constatation est inconstante.

- Pathogénie qui a aussi été évoquée pour les autres syndromes endocriniens, c'est le stokage d'hormones dans la tumeur dont les cellules par défaut d'équipement enzymatique n'assureraient pas la dégradation (UNGER).

(Dans cette hypothèse, il faudrait admettre quand même une dégradation partielle, suffisante pour que l'insuline ne soit pas trouvée par recherche immunologique, dans les extraits tumoraux, insuffisante pour que le produit conserve son activité biologique).

- Production par la tumeur d'inhibiteur des hormones hyperglycémiantes,

- De facteur potentialisant l'action de l'insuline; aucune preuve ne soutient ces deux théories.

- D'un facteur β cytotrophique ; sur le vu de certaines observations où le pancréas présentait un aspect de macropolynésie (MIROUZE). Cet aspect est bien exceptionnel et, en outre, la théorie ne rend pas compte de l'aspect paradiabétique que présente fréquemment la courbe d'hyperglycémie provoquée après exérèse tumorale.

- D'une substance insuline like. Cette théorie,largement soutenue actuellement, s'appuie sur la détection dans un certain nombre de cas d'une activité insulinique dans des extraits tumoraux. (AUGUST, BOSCHEL, FIELD, MURPHY, MILLER, SCHONFIELD, TRANQUADA, VOLK, WHITTNEY) ; l'activité insulinique peut être très faible (BOULET, GONZALES, SUBAUSTE).

Il semble peu probable qu'il s'agisse d'insuline, la recherche radioimmunologique tant dans le sérum que dans la tumeur, s'étant révélée négative (FIELD, PERKOFF, SUBAUSTE, TRANQUADA), mais plutôt d'un polypeptide voisin. Cette théorie s'est vue renforcée par l'observation de LAMOTTE et Coll. où il existait une surcharge glycogénique du foie et où l'étude de la tumeur en microscopie électronique montre des particules ayant l'aspect de grains de secrétion endocrine.

Les auteurs admettent une secrétion cellulaire très faible, mais malgré tout notable, étant donné le volume important de la tumeur au moment où l'hypoglycémie se manifeste.

CHAPITRE V

INTERPRETATION PATHOGENIQUE

La revue des principaux syndromes endocriniens paranéoplasiques que nous avons tentée ci-dessus amène à formuler les remarques suivantes :

1 - Si les aspects cliniques et les principaux signes biologiques des syndromes endocriniens sont assez bien définis, pour en permettre le diagnostic, la comparaison étroite des différents cas d'un même syndrome met en évidence de nombreuses discordances d'un malade à un autre. Ainsi, dans les hypercorticismes, l'élévation importante et constante des 17-OH ne s'accompagne pas toujours d'une élévation parallèle des 17-Céto ; certains cas s'associent à une mélanodermie qui ailleurs est bien discrète, sinon complètement absente ; dans les hypercalcémies, la phosphorémie peut être ou non normale ; les hyperthyroïdies sont presque toutes pures, certaines s'accompagnent d'exophtalmie ; les hypoglycémies s'accompagnent ou non de surcharge glycogénique du foie, il existe ou non une activité insulinique dans les tumeurs.

On pourrait exprimer cette remarque en disant que, à côté de la constance des caractères principaux, cliniques ou biologiques des différents syndromes, il existe une variation dans l'expression de leurs caractères secondaires.

2 - Il n'existe pas de spécificité entre un cancer et un syndrome endocrinien donnés ; le même cancer, bronchique par exemple pouvant coexister avec un hypercorticisme, une hypercalcémie, un syndrome d'antidiurèse inappropriée ; le carcinome pancréatique pouvant être lié aussi bien a une hyperthyroïdie qu'à une gynécomastie. Inversement, les syndromes étudiés peuvent se voir dans l'évolution des tumeurs les plus diverses.

Si l'on admet la liaison entre cancer et syndrome paranéoplasique sans préjuger du mécanisme de cette liaison, ceci suggère que la génèse d'un syndrome paranéoplasique endocrinien est une propriété de la cellule cancéreuse et non pas celle d'un tissu particulier.

On pourrait objecter à cette proposition la rareté de telles manifestations endocriniennes en regard de la fréquence du cancer ; cette objection nous parait quelque peu affaiblie par le fait que les syndromes paranéoplasiques sont encore très mal connus, donc peu recherchés, et que leurs manifestations cliniques peuvent être minimes voire absentes.

3 - Jusqu'à présent dans les syndromes décrits, on observe, soit la stimulation d'un organe cible (thyroïde, surrénale, glande mammaire), soit une action hormonale directe du cancer (hypercalcémie, hypoglycémie).

Dans l'un et l'autre cas, aussi bien le facteur stimulant que le facteur hormonal direct, présentent le caractère très général d'être physiologiquement de nature protéique, polypeptide le plus souvent, peut être glyco-protéine dans le cas de FSH. Ainsi, il n'a pas été publié d'observation ou une tumeur responsable d'un syndrome paranéoplasique, d'hypercorticisme par exemple secréterait directement du cortisol, on ne connait pas de cancer du pancréas secrétant de la thyroxine.

Ceci a pour corollaire qu'il existe à un niveau quelconque dans la liaison cancer-syndrome paranéoplasique, une perturbation de la biosynthèse des protéines.

4 - Les hypothèses pathogéniques avancées dans les syndromes paranéoplasiques sont multiples, certaines ont pu être éliminées, les autres sont loin de rallier l'unanimité des auteurs qui ne peuvent se prononcer en raison des variations observées dans un même syndrome ; il manque encore "l'expérience cruciale".

Nous ne prétendons certes pas apporter dans le cadre de notre analyse cette expérience cruciale, mais présenter quelques arguments indirects en faveur de la théorie pathogénique la plus séduisante par son unicité, celle de la secrétion par le cancer d'un matériel hormone like.

Dans cet esprit, il est nécessaire de faire un bref rappel du code génétique et des notions maintenant admises concernant la lation de la biosynthèse des protéines. Ces conceptions découlent des multiples travaux qui ont été effectués depuis une dizaine d'années en biologie moléculaire en particulier de WATSON et CRICKS, BRENNER, JACOB et MONOD. Exposées ici sous une forme très schématique et abrégée, elles pourront présenter un caractère quelque peu dogmatique dont nous nous excusons.

Il semble maintenant acquis que le patrimoine héréditaire de tout organisme vivant est contenu dans les séquences nucléotidiques des macromolécules que sont les acides nucléiques. L'information génétique en ce qui concerne les organismes animaux et végétaux,

les bactéries et certains virus , est contenue dans l'ADN, celui-ci ne participant pas directement à la synthèse protéique.

Cet ADN est capable de se reproduire, c'est la replication, mécanisme lié à celui de la division cellulaire.

L'information peut cesser d'être potentielle et permettre ainsi à la cellule d'exercer une activité végétative.

Toute l'information, tous les gènes contenus dans l'ADN n'expriment pas en permanence leur activité, celle-ci au contraire est soigneusement réglée et coordonnée en fonction des besoins momentanés de la cellule. Aussi a-t-on proposé un modèle permettant cette régulation et cette coordination, les gènes seraient groupés en unités fonctionnelles appelés opérons (JACOB, MONOD).

Un opéron, unité d'expression génétique, comprendrait :

- des gènes de structure, porteurs de l'information nécessaire à la synthèse des enzymes requis pour l'accomplissement d'une certaine fonction, ils agissent d'une manière coordonnée.

- un gène régulateur qui émet un signal, le répresseur, en fonction des conditions d'environnement, le répresseur étant sensible à un effecteur cytoplasmique.

- un gène opérateur qui reçoit ce signal et détermine en conséquence l'activité des gènes de structure.

L'activité de l'opéron se fait par l'intermédiaire d'un ARN dit messager, m-ARN (JACOB, MONOD), qui transporte l'information vers les ribosomes où elle sera traduite en la protéine spécifique.

L'information contenue dans le m-ARN est de même nature que celle contenue dans l'ADN, séquence définie de nucléotides, le m-ARN est une simple copie de l'ADN génique, écrite dans le même langage au cours d'une opération que l'on appelle transcription et où intervient un enzyme, l'ARN-polymérase.

La traduction a lieu au niveau des ribosomes par un ARN dit de transfert, t-ARN (ou s-ARN, s pour soluble) spécifique d'un acide aminé donné (il en existe donc au moins 20) qui construit la protéine spécifiée dans les gènes de structure de l'opéron, par additions successives des acides aminés correspondants.

Ce s-ARN est porteur d'une structure capable de "lire" le message transporté par le m-ARN, de déchiffrer donc le code et d'ajouter à la chaine polypeptidique en cours d'élaboration l'acide aminé nécessaire.

Le code correspond à la séquence des différents nucléotides - donc des bases qui les différencient - de l'ADN. On sait maintenant qu'à un acide aminé donné correspond une séquence de trois bases ou triplet, on connait la signification des différents triplets (certains acides aminés correspondent à 2 ou 3 triplets différents, et il y aurait deux triplets sans signification qui seraient comme une ponctuation du message).

Selon JACOB et MONOD, la régulation de l'activité génique se ferait par opéron et aurait lieu au niveau de la transcription, par formation ou non du m-ARN. Cette régulation est le fait du gène régulateur et de son répresseur.

L'action du répresseur se fait selon deux modes en fonction du système métabolique qu'il contrôle. Dans certains systèmes métaboliques, le répresseur est dit actif, sa combinaison avec l'effecteur cytoplasmique le rend inactif permettant ainsi aux gènes de structure de se manifester, de tels systèmes sont dits inductibles. A l'inverse dans d'autres systèmes, le répresseur est inactif, sa combinaison avec l'effecteur (souvent le produit final de la chaîne de biosynthèse) le rend actif, bloquant ainsi l'expression des gènes de structure.

Pour certains auteurs cités par BRENNER, la régulation ne se fait pas au niveau de la transcription : STENT admet une répression au niveau de la traduction par inactivation d'un s-ARN ; HARTWELL et MAGASANICK supposent une régulation par destruction immédiate du m-ARN aussitôt sa formation.

Les mutations sont des modifications de la séquence des bases au niveau de l'ADN ; elles peuvent être ponctuelles, intéressant un petit nombre de bases et aboutissant au changement de un ou plusieurs acides aminés dans la protéine synthétisée (ainsi expliquerait-on les différences minimes puisque portant sur un seul acide aminé, qui existent entre les hémoglobines anormales);elles peuvent être plus importantes intéressant un grand nombre de bases, voire un véritable segment de chromosome, se sont alors les délétions qui se traduisent par l'altération de l'expression de multiples opérons.

Dans un organisme pluricellulaire, les cellules sont théoriquement équipotentielles puisque disposant du même génome, mais elles se sont spécialisées, différenciées. On admet actuellement que cette différenciation est liée à la répression au niveau de l'ADN de certaines fonctions au profit de la ou des fonctions privilégiées (JACOB, MONOD, MATHE). Ainsi, selon les théories actuelles de l'immuno information, les cellules immuno compétentes apparaissent-elles comme possédant des potentialités multiples de synthèse d'anticorps, potentialités réprimées jusqu'à ce que un antigène donné supprime la répression pour la synthèse de l'anticorps correspondant (CAZAL, GOWANS, HOROWITZ).

"Un cancer est un clone de cellules qui, pour des raisons peut-être diverses et encore mal connues en ce qui concerne la carcinogénèse spontanée, n'obéissent plus à l'homéostasie, leur prolifération n'est plus contrôlée, leur comportement n'est plus celui de leurs homologues normales". (MATHE).

Ceci se traduit par des anomalies à tous les niveaux au niveau de la multiplication cellulaire, à celui de la morphologie avec tendance à la dédifférenciation dans les cancers anaplasiques, au niveau du métabolisme cellulaire; ces anomalies apparaissent comme très générales et n'étant nullement spécifiques d'un cancer donné.

Par ailleurs, l'étude cytologique des cancers a montré la fréquence d'anomalies chromosomiques - donc génétiques - grossières, telles que aneuploïdie ou polyploïdie, ou que l'existence de déletion ; on sait même reconnaître une altération chromosomique spécifique des leucoses lymphoïdes, le chromosome Philadelphie visible uniquement dans les cellules leucosiques (LEJEUNE).

Il est donc logique de penser que, à côté de ces altérations génétiques massives signalées ci-dessus, il existe des altérations plus fines touchant un petit nombre de gènes ou même quelques codons à l'intérieur d'un gène.

En outre, on sait que chez les mammifères des mutations apparemment spontanées sont très fréquentes dans les cellules somatiques et que certains des agents cancérigènes sont connus pour être des agents mutagènes (MATHE).

Dans ces conditions, l'hypothèse d'une secrétion tumorale de matériel hormone like permet l'interprétation des variations observées dans l'expression des syndromes paranéoplasiques.

Elle implique une altération du mécanisme génétique de la biosynthèse des protéines (remarque 3 ci-dessus).

Le processus pourrait être le suivant :

L'agent cancérigène éventuel provoquerait d'une part la transformation maligne d'une cellule somatique et, d'autre part, des altérations plus ou moins importantes du génome de cette cellule. Ces altérations touchant l'un des opérons responsables d'une synthèse hormonale, et que possède à priori toute cellule somatique, entraîneraient à la fois la dérépression des gènes de structure de cet opéron et, de manière plus contingente, une ou des mutations au niveau de ces mêmes gènes. La protéine synthétisée finalement présenterait alors une ressemblance plus ou moins imparfaite avec l'hormone naturelle.

L'étude chimique des hormones peptidiques et leurs analogues a montré la relation étroite entre la structure de ces

polypeptides et leur activité biologique (BOISSONAS). Ainsi l'ACTH compte normalement 39 acides aminés, la dénaturation de cette hormone va modifier certaines de ses actions : un polypeptide à 13 acides aminés perd presque complètement son pouvoir corticotrope, alors que l'action mélanotrope est exagérée ; avec 20 acides aminés, c'est l'action sur la secrétion d'aldostérone qui est exagérée.

Du point de vue immunologique, il est démontré que les structures propres à l'activité biologique ne sont pas forcément les mêmes que celles responsables de l'antigènicité (BOISSONNAS, ENGELS et LEBOWITZ).

Ces caractères des hormones peptidiques permettent d'expliquer ainsi les différences biochimiques et même cliniques qui peuvent exister entre des malades porteurs du même syndrome, par exemple les Cushing avec ou sans mélanodermie, les hypercalcémies avec ou sans hypophosphorémie.

Par ailleurs, nos méthodes de dosage sont étalonnées pour une hormone bien définie chimiquement, il n'est pas sûr qu'elles soient aussi sensibles pour un produit de structure plus ou moins différente. Enfin, l'identification et le dosage de ces hormones reposent souvent sur leur spécificité antigénique, on a vu que cette spécificité pouvait varier avec la différence de structure entre l'hormone naturelle et celle du syndrome paranéoplasique ; ainsi pourraient s'expliquer les contradictions qui résultent des travaux des auteurs ; les uns mettent en évidence la présence d'hormone dans les tumeurs, les recherches avec les mêmes méthodes étant négatives pour d'autres auteurs.

A la limite, et d'une manière très générale, on peut très bien concevoir aussi une synthèse de protéines dépourvues de toute action biologique, ou responsables de manifestations aussi peu spécifiques que l'accélération de la vitesse de sédimentation.

En tout état de cause, les arguments présentés ici sont difficilement vérifiables, étant donné les difficultés d'approche de la génétique humaine. La confirmation de l'hypothèse d'une sécrétion tumorale de substances hormonales pourra heureusement venir de l'étude approfondie des syndromes paranéoplasiques par des méthodes, encore inédites quant à leur application, d'histochimie, de microscopie électronique, ou de culture de tissus.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons esquissé une revue des syndromes paranéoplasiques endocriniens.

La première malade présentait un cancer pancréatique, l'examen clinique et les examens biologiques ont mis en évidence les signes d'un hypercorticisme paranéoplasique typique.

Chez un malade porteur d'un épithélioma bronchique à petites cellules, il existait un syndrome de secrétion inappropriée d'HAD avec sa signature biologique : constance d'une clearance de l'eau libre négative, corrigée seulement par la restriction hydrique. Le dosage biologique de l'HAD a permis de confirmer la réalité de cette secrétion inadéquate.

Enfin, le troisième malade, opéré d'un épithélioma anaplasique du poumon a présenté, quelques semaines plus tard, un tableau de polyurie aiguë, qui a pu être rattaché à une hypercalcémie majeure, le chiffre élevé de la calcémie plaidait pour une origine paranéoplasique de ce syndrome métabolique.

Nous avons ensuite fait une revue rapide des autres syndromes paranéoplasiques endocriniens, tentant d'en résumer les principales théories pathogéniques.

Enfin, nous avons essayé de dégager les caractères communs à tous ces syndromes et, à partir de ces caractères, d'exprimer comment peut être conçue, en accord avec les théories de la carcinogénèse et de la biosynthèse des protéines, l'élaboration par les cellules néoplasiques de substances voisines des hormones naturelles mais peut-être cependant un peu différentes de celles-ci, et responsables ainsi des variations qui s'observent dans l'expression des syndromes paranéoplasiques "endocriniens".

Vu, le Président de Thèse :

Pr. H. BRICAIRE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer'

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

1 - ALLOT E.H, SKELTON M.O.

Increased adrenocortical activity associated with malignant diseases.
Lancet 1960 7145 11 278-283.

2 - ANDRE J.F.

Les syndromes d'hypercorticisme paranéoplasiques au cours des tumeurs primitives des bronches,à propos de 2 cas personnels.
Thèse de médecine Paris 1960 N° 786.

3 - BAGSHAWE K.D.

Hypokaliemia, carcinoma and Cushing's syndrom.
Lancet 1960 N° 284-287.

4 - BALLS, NIKOLSON, GOODMAN, TOUCHSTONE.

Fonctionning islet cell carcinoma of the pancréas with Cushing syndrom.
J. CLN. Endocr. 1959 19 N° 9 1134-1143.

5 - BELSKY J.L. MARKS L.J,

Plasma 17 OH corticoïd responsiveness to ACTH in patient with brochogenic carcinoma.
Métabolisme 1962 11 435.

6 - BERGENSTAL D.M. , HERTZ R., LIPSETT N.B., MOY R.H.

Chemotherapy of adrenacortical cancer with op' DDD.
Ann. Inter. Med. 1960 53. 673.

7 - BERTHELOT P., BENHAMOU J. P., FAUVERT R.

Hypercorticisme et cancer de l'utérus, étude d'un cas et revue de la littérature.
Presse Méd. 1961 69 1899-1902.

8 - BILLINGHURST, THOULD, GALPIN, HENTON.

Brit. Med. S. 1961 11 490

9 - BORSTEIN. P, NOLLAN J. P., BERNANKE D.

Adrenocortical hyperfonction in association with anaplastic carcinoma of the respiratory tract.
New England, J. of Med 1961 11 363.

10 - BOURGAIGNIE, DUPONT, NOIRET.

Ann. Endocrin. 1964 25 269.

11 - BOURGEOIS P, ROGER J, CLEMENT D, MARTIN E., DESCAMPS J.

Syndrome d'hypercorticisme et cancer pancréatique de type Langheransien.
Bull. Men. Soc. Med. Hôp. Paris 1959 N° 20-21 665-671.

12 - BOUTELIER

Un cas de Syndrome de Cushing paranéoplasique. Diagnostics N° 8 p. 25 Mai 1966.

13 - BRADLOW H. L, FUKUSHIMA D. K., ZUNOFF B., HELLMANN C., GALLAGHER T. F.

Action périphérique de l'op'DDD sur la transformation des stéroïdes.
J. Clin. Endocr. 23 N° 9 1963 918-922.

14 - BRICAIRE H., TOURNEUR R., LEPRAT J., LUTON J. P, YAVOCOU.

Sem. Hôp. 1965 41 767 N° 13 14 Mars.

15 - BRICAIRE, TOURNEUR, LEPRAT, LUTON.

Hypercorticisme métabolique avec élimination excessive de pregnane triol. révélateur d'un nésidioblastome malin.
Soc. Med. Hôp. Paris 118 1965 823-832.

16 - BRICAIRE et WOLF L. M.

Traitement du syndrome de Cushing
Rev. Prat. 16 31 4155 1966.

17 - BRICKER, LYONS, LANDAU.

Ann. J. Med. 1961 31 632.

18 - BROWN J.H.

Lancet 2 1022 1928

19 - BROWN J.H.

Specific inhibitors of the adrenal cortex
Nature 1960 187 985.

20 - CAMBIER J.

Syndrome d'hypercorticisme surrenal paranéoplasique.
Presse Med. 1961 69 111-112.

21 - CAMBIER J.

Syndrome musculaire des hypercorticismes
Pres. Med. 68 1198 1960

22 - CAMUS J.L., MONSAINGEON A., CHOMETTE G.

Syndrome de Cushing avec hyperplasie surrenalienne.
Surrénalectomie double développement d'un thymome malin, hypophysectomie regression du thymome.
Presse Med. 1961 265 1083.

23 - CHARMA

Inhibition of enzymatic steroïd 11 B hydroxylation by androgen
J. Biol. CHe. 1963 2382 572-575.

24 - CHRISTY N.P, LARAGH J.H.

Pathogenesis of hypokaliemia alcalosis in Cushing's Syndrom
New England J. Med. 1961 265 N° 22 1083-1088.

25 - CHRISTY N.P.

Adrenocorticotrophic activity in the plasma of patients with Cushing's syndrome associated with pulmonary néoplasis.
Lancet 1961 1 85.

26 - COHEN, TOLL, CARTEMAN.

Cancer 1960 13 812.

27 - CROOKES

Basophilisin and carcinome of the pancréas
J. Path. Bact. 1946 58 667.

28 - CROSNIER J., TIMMERMAN L.

Trois cas d'alcalose avec hypokaliemie au cours de l'évolution de cancers. Rôle probable d'un hypercorticisme.
Sem. Hôp. Paris 1960 36 2516 2518.

29 - DAVIS

Carcinoïd syndrom associated with adrenal hyperplasy.
Arch. Int Med. 1962 70 2137 2139.

30 - DE GENNES J.H.

Pathologie de l'alcalose hypokaliemique dans le syndrome de Cushing.
Rev. Prat. 13 221 1963.

31 - DE GENNES L., BRICAIRE H., LEPRAT J.

Syndromes endocriniens paranéoplasiques. In Hypercorticisme et cancers viscéraux.
Presse Médicale 1962 70 N° 44 2035-2037.

32 - DEL CASTILLO E.B., TRUCIO E., MANZUOLI J.

Maladie de Cushing et cancer du pancréas.
Presse Med. 1950 58 N° 43 783-785.

33 - DYRENFURTH, LUCIS, BECK, VENNISEG.

In vitro secretion of steroïd by human adrenal glandes.
J. Clin. Endo. Metab. 1960 20 765.

34 - EDMOND A.W., MC KEOWN K.C, COLEMEN P.M.

A case of Cushing syndrome with pigmentation and severe alcalosis.
J. Clin. Path. 1958 11 237-243.

35 - ENGEL, Kahana.

Ann. J. Med. 1963 34 726.

36 - ESCOWITZ, REINGOLD.

Fonctionning malignant bronchial carcinoïd with Cushin's Syndrome and reccurent sigms arrest.
Ann. Intern. Med. 1961 54 1243-1259.

37 - FARRANT, INSLEY

Increased adrenocortical activity and malignant disease.
Lancet 1960 7 147 434. 11.

38 - FINKELSTEIN

Urinary steroïds in 10 cases of adrenal carcinoma with special reference to prenagne 3 17 20 triol 11 one.
J. Clin. Endocr. Metab. 1959 5 608.

39 - FRIEDMANN, MICKHAIL, BHOOLA

British Med. Journ. 1965 1 27.

40 - GREENBERG, DIVERTIC, WOOLNER

Ann. J. Med 1964 36 106.

41 - HALLWRIGHT G. P, NORTH K. A. K., REID J. D.

Pigmentation and Cushing Syndrom due to malignant tumor of the pancreas.
J. Clin. Endocr. 1964 24 N° 6 496-500.

42 - HERTZ R.

Chemotherapy of hormone producing tumors.
Canadian Cancer Conf. p. 339 1 vol.
Acad. Press. 1961.

43 - HOLUB, KATZ.

Clin. Res. 1961 9 194.

44 - HUIS Int Veld.

Les 17 C-S neutres de l'urine. Leur signification pour le diagnostique clinique.
Ex. Ann. Biochem. Med. 1956 18e série.

45 - HUTTER A. M., KAYHOC D. E.

138 cancers de la corticosurrénale traités par l'op'DDD
Ann. J. Med. 41 N° 4 572-592 1966

46 - HYNNES A. C., DOE R. P.

Ann. J. Med. 1962 33 398
Adrenal fonction in cancer of the lung with and without Cushing's syndrome.

47 - JARRET L., LACY P. E., KIPNIS D. M.

Characterization by imnumofluorescence of an ACTH like substance in man pituitary tumeur arising from patients with hyperadrenocorticisme.
J. Clin. Endocr. 1964 24 N° 6 543-549.

48 - JAYLE M. F.

Analyse des stéroïdes hormonaux. Méthodes de Dosage.
1962 2 Masson. ed. Paris.

49 - JENNY

Applications diagnostiques et thérapeutiques d'un nouvel adrenostatique le SU. 4885 (Métapirone)
J. Suisse Med. 1962 92 311.

50 - JOUAN

Etude de la libération hypophysaire de l'hormone adrénocorticotrope par stimulation de la corticoïdegènèse in vitro.
Path. et Biol. 1962 10 1485.

51 - KEPLER

Polyglandular dyscrasias involing abnormalities of sexual characteristic. Repport of 4 cases.
Proc. staff meet. Mayo Clinic 1933 8 102

52 - KLETZ H.P., GRUNFELD J.P.

L'utilisation thérapeutique prolongée d'un antisurrénalien de sunthèse (op'DDD)
Ann. d'Endocr. 26.192 1965.

53 - KRANE A., MORGAN W.S.

Weekly clinical pathological exercises.
New England Journal of Med. 1953 248.29

54 - KOVACH RD, KYLE L.H.

Cushing'syndrom and bronchogenic carcinoma.
Amer. J. Med. 1958 24 981-988.

55 - LIDDLE C.W., ISLAND D, NEY, NICHOLSON, SHIMIZU.

Non pituitary neoplasms and Cushing's Syndrom.
Arch. Intern. Med. 1963 111 N° 4 471-475.

56 - LINQUETTE M. et DECAULT M.

Hypercorticisme métabolique (Syndrome de Cushing)
Revue Prat. 16.31. 4137 1966.

57 - LIPSETT M.B.

Precursor of etiocholonolane and adrenosterone in adrenal carcinoma.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961 102 439

58 - LIPSETT N.B, HERTZ and RASS G.T.

Chimical and physiopathological aspects of adrenocortical carcinoma.
Ann. J. of Med 35 376 1963

59 - LOCKWOOD

Canada Med. Ass. 1958 79 728.

60 - MAC CULLOCK, TREBBOR

J. Clin. Endocrin. 1958 18 134.

61 - Mc DANIEL M. G., PILTMAN J. A.

Adrenal cortical hyperfonction associated with bronchogenic carcinoma.
Ann. J. of Med. 35 427 1963.

62 - Mc LETCHIE et SCOTT

Carcinoma of an adrenocortical rest associated with hypophyseal abnormality.
J. Endocrin. 1942 5 N° 3 347

63 - Mc DANIEL H. G, PITMAN J. A, HILL S. R, STARNES W. R.

Adrenal cortical hyperfonction associated with bronchogenic carcinoma.
Ann. j. Med. 1963 35 3 427.

64 - Mc QUARRIE

Plasma electrolyte disturbance in patient with hypercorticoadrenal syndrom contracted with that found in Addison's disease.
Endocr. 1937 21 762-772

65 - MACH R. S, RENTCHWICH P, MULL A. F, LOGIER J, et PLATNER H. C.

Syndrome hûmoral d'hypercorticisme avec alcalose et hypokaliemie par métastase surrénalienne de carcinome bronchique.
Presse Med. 1958 66 437-438.

66 - MARKS, RUSSFIELD, ROSENBAUM

Cushing's syndrome and corticotropin secreting carcinoma of the lung.
JAMA 1963 183 115
Ann. Int. Med. 1963 58 143.

67 - MARGOULIEZ, CONINX, LEFEBRE, VAN CANWERBERGE.

Mode d'action des substances cortico-stimulantes.
Activités Endocrinologiques 7e série. L'expansion 1966

68 - MASON, GREENBAUM.

Brit. Med. J. 1962 11 445.

69 - MASUMBOKO P.

Manifestations d'hypercorticisme dans les cancers broncho-pulmonaire. Le syndrome de Cushing paranéoplasique. Thèse PARIS 1962 N° 392.

70 - MEADOR C, LIDDLE G.W, ISLAND D.P., NICHOLSON W.E, LUCAS C.P., NUCKTON J.C., LUCTSCHER J.A.

Cause of Cushing's syndrom in patient with tumors arising from "non endocrine" tissue.
J. Clin. Endocr. and Met. 1962 22 N° 7 693-703.

71 - MELLGREEN

The anterior pituitary in hyperfonction of the adrenal cortex.
Acta path. microbiol scand. 1945 60 1 96

72 - METZLER, FLINCK

Lancet 1956 76 242.

73 - MIROUZE J. JAFFIOL C. et Coll.

Syndrome de Cushing avec hypercortisolisme pur pseudo tumoral revelateur d'un cancer thyroïdien latent.
Ann. Endocr. 1965 26 3 300-307.

74 - MIROUZE J.

La stéroïdogénèse au cours du test à la Métopirone.
Sem. Hôp. Paris 1963 39 415.

75 - MORNEX

Maladie de Cushing par Hyperplasie bilatérale des surrénales s'accompagnant d'alcalose hypakaliénique d'hypocalcémie et de tétanie.
Revue Franç. Endocr. Clin. Nutr. Metab. 1964 5 59-70.

76 - NELSON D.H.

Disorder of ACTH secretion in man
Metabolisme 1961 10 894-901.

77 - NELSON D.H, SPRINT J.G, RUB, MIMS.

Plasma ACTH determination in 58 patients before and after adrenalectomie for Cushing syndrome.
J. Clin. Endocr. 1966 26 722.

78 - NICKOLS T, GOURLEY

JAMA 1963 85 696.

79 - NICKOLS T. WARREN, MANTZ

JAMA 1962 182 713

80 - NUGENT G.A, NICKOLS T, TYLER F.H.

Diagnostic of Cushing's Syndrome.
Archv. Int. Med. 116 172 1965.

81 - OHADA M.

Isolation and caracterisation of 3 hydroxy 5 stéroïd in adrenal carcinoma.
Lancet 1954 1958 992-994.

82 - PERGOLA F., GALIAN A., BERNADES F, CACHIN M.

Hypercorticisme et cancer bronchique, alcalose hypokaliemique révélatrice.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1964 115 879

83 - PERRAULT M, et MODAI J.

Sur les inhibiteurs de la fonction cortico-surrenale en thérapeutiques.
R. Prat. 9. 33. 3449 1961.

84 - PLOTZ G.M., KNOWLTON A.I., RAGAN C.

The natural history of Cushing's syndrome
Ann. J. Med. 1952 13 597

85 - POMAREDE G.

Contribution à l'étude du traitement des tumeurs cortico-surrénale par l'op'DDD.
Thèse Paris 1964.

86 - PRATT J.H., WELCH J.J.

Adrenal cortical hyperplasia accompanying Cancer
JAMA Ach. Surg. 1956 72 495 499.

87 - PRUNTY, BROOKS, DUPRE.

J. Clin. Endoc. and Met. 1963 23 737.

88 - RACADOT J.

Histologie de l'hypophyse au cours des hypercorticismes.
Revue Prat. 16 31 4127 1966.

89 - RAKER J. HENNEMAN PH. GRAF W.

Coexisting primary hyperthyroïdism and Cushing's Syndrome.
J. Clin. Endocr. Met. 1962 22 273 280.

90 - RENTCHNICK P, MULLER A.F., LOGIER J, PLATTNER M.C.

Hypercorticisme provoqué par des métastases surrenaliennes d'un carcinome bronchique.
Hel. Med. Acta. 1957 24 472.

91 - RIGGS BL, SPRAGUE R.G.

Association of Cushing's Syndrom and néoplasic diseases
Arch. Int. Med. 1961 108 841 849

92 - ROSENBERG A.A.

Fulminating adrenocortical hyperfonction associted with islet cells carcinoma of the pancréas, case report.
J. Clin. Endocrin. 1956 16 N° 10 1364-1373.

93 - RUBIN, STRAUSS, ALLEN

Arch. Int. Med. 1964 114 389.

94 - SPRAGUE R.G. et Coll.

"Steroïd diabetes" and alkalosis associted with Cushing's Syndrom. Report of cases. Isolation of 17 H CS (coumpound F) from urines and metabolic studies.
J. Clin. Endocr. Metab. 1956 16 1364-1373.

95 - SPRAGUE R.G.

Observation on physiologic effects of cortisone and ACTH in man.
Arch. Int. Med. 1950 85 199-258.

96 - SOFFER L.J.

Cushing's Syndrome
Ann. J. Med. 1961 30 129-146.

97 - SOUTHREN A.L, WEISENFIEL S., LANFER A, GOLDNER M.G.

Effect of op'DDD in a patient with Cushing's Syndromes
J. Clin. Endocr. 1961 21 201.

98 - THORNE

Guy's Hosp. Rep. 1952 101 251

99 - VARAS, ARMANDO.

Revista medica de Valparaiso 1957 N° 2
cancer du pancréas et Syndrome de Cushing.

100 - VOGL

Acute Cushing's Syndrom associated with bronchogenic carcinoma
Proc. Staff Meet Mayo Clinic 1961 36 387-393.

101 - WALLACE, SILVERSTEIN, VILLADOLID, WEISENFELET

New Engl. Med. J. 1961 265 1088.

102 - WEBSTER G.B.

Adrenocortical hyperplasia occuring with metastatie carcinoma of the prostate.
J. Clin. Endocr. Metab. 1959 19 967-979.

103 - WERK, SHOLITAN, MARVELL

Ann. J. Med. 1963 34 192.

o0o

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE II

104 - ALEXANDER C.J, et FILBIN D.M.

Excretion and bioassay of ADH from human urine by a new methode.
J. Lab. Clin. Med. 1962 60. 855.

105 - AMATRUDA, THOMAS T., MULROW P, GALLAGHER J, SAWYER W.

Carcinoma of the lung with inappropriate anti diuresis; demonstraction of antidiuretic hormone like activity in tumor extract.
New. Eng. J. of Med. 269 545 1963

106 - BERNARD WEIL E.

Ocytocyne et Syndrome de S. BARTTER
Schw. Med. Wolh. 96, 7, 212.217 1966

107 - BERNARD WEIL E., DREYFUS Gilbert, SEBAOUN.

En marge du syndrome de Schwartz Bartter, antidiurèse après surcharge d'eau et de mannitol dans 10 cas de cancer du sein sans hyponatremie.
Soc. Med. Hôp. Paris Seance du 20.1.67.

108 - BERNARD WEIL E., SACHS M, MIKOL F, SOUBRIER J.P., DAVID M.

Les doses croissantes d'extrait post hypophysaire dans le traitement des syndromes d'hypersecrétion d'HAD d'origine cérébrale.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1966 116 715.

109 - BOUTAUX D., SALTIEL H, FORETTE B, COSTE F.

Syndrome de Schwartz Bartter atténué et hypercalcémie dans un cancer épidermoïde des bronches avec métastases osseuses.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1967 118 129.

110 - BRICAIRE H, JOLY J., SALTIEL H., PEIGNE F., HANOUNE J.

Une nouvelle observation de syndrome de S. Bartter au cours d'un cancer bronchique.
Bull. et Men. Soc. Med. Hôp. Paris 116 1491 1965

111 - BRICAIRE H., SALtiel h., HANOUNE J.

Le syndrome de S. Bartter : problèmes physiopathologiques (à propos d'une observation personnelle)
Presse Med. 1967 75 11.

112 - CHABOT J.

Hyponatrémie et perte de sel dans le cancer bronchique.
Le poumon et le coeur T 20, N° 6 P. 439.

113 - CHIWITZ A., TURNER F. L.

Association of primary hypothyroïdism and inapropriate secrétion of antidiuretic hormone.
Arch. Int. Med.

114 - CANDORELLI M., PUGLIERE F., BELLISARIO G., MIGLIA N., FILUCANIO G., CALCAGUINI G.

Ricerche sull'azione della noradrenaline dell'adrenalina e dell acetylcholina sulla secrezione de ll'ADH
II Prog. Med. T.20 633-653 1966.

115 - DELAERE J., DE SOUSA R.C., RUDLER J.C, MACH R.S.

A propos d'un cas de carcinome bronchique et syndrome de S. Bartter.
Presse Med. 73 109 1965.

116 - DE SOUSA R.C, DELAERE J, BERDE B.

Inappropriate secretion of vasopressine.
Lancet 1965 1 436

117 - DE SOUSA R.C, JENNY M.

Hypanotremie par dilution dans un cas de carcinome pancréatique
Schweiz Med. Wschr 1964 94 930.

118 - DE SOUSA R.C., MACH R.S.

Syndrome d'antiduirèse inappropriée avec hyponatrémie par dilution.
Actual. Nephrol. de l'hop. Necker 1 vol. 1965.
Flammarion édit. P. 283.

119 - DUMAS J.

Le syndrome de Schwartz Bartter
Thèse med. Paris 1966 N° 558

120 - FLANIGAN W. et ACKERMAN G.

Side of action of ethacrinic acid.
Arch. of Int. Med. 1966 118 177-123

121 - GOLDBERG M.

Hyponatremy and the inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Ann. J. of Med. 35 293 1963

122 - GRANTHAM S.S., BROWN R.W., SCHLOERB P.R.

Hyponatremie latente et carcinome bronchique, effet néfaste des diurétiques.
The American J. of Medical Sciences 1964 249 3. 272-280.

123 - HANOUNE J. DORRA M., GODEAN P., SIGUIER F.

Réticulo sarcome médiastinal et sécrétion inappropriée d'HAD
Soc. Med. Hop. Paris 1965 116 1507

124 - HEINEMANN H.O., LARAGH J.H.

Inappropriate renal sodium loss reverted by venecava obstruction.
Ann. Int. Med. 65. 1966. 708

125 - KNOCHEL J.P., OSBORN J.R., COOPER E.B.

Excretion of aldosterone in inappropriate secretion of antidiuretic hormone following hean teanna.
Metabolism 14 715 1965

126 - KLEEMAN C.R., CZACKES J.W., CUTLER R.

Mechanism of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency ; antidiuretic hormone in primary and secondary adrenal insufficency.
J. Cl. Invest 1964 43 1641

127 - LAGRUE G., MILLIEZ P.

Le syndrome de S. Bartter in la nephrologie en 1966
Revue du Prat. T 16 N° 30 p. 3981-3987

128 - LARTIGUE J.

Contribution à l'étude du syndrome de S. Bartter ; Secrétion inappropriée d'hormone antidiurétique dans les cancers bronchiques.
Thèse de médecine Lyon 1966.

129 - LEBACQ E., DELAERE J.

Origine des substances antidiurétiques et explication de l'hypernatriurie dans le syndrome de S. Bartter.
Ann. d'Endr. 26 375 1965

130 - LEBACQ E., VERBERCKNOES R., MALDAGUE R.

La sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique dans le cas de tumeurs thoraciques anaplasique du type "oat cell"
Ann. Endocr. 1964 25 361

131 - LAT ARJET M., MAUREL L.

Le cancer de la bronche intermédiaire du poumon droit.
J. Fr. Med. Chir. Thor.

132 LINQUETTE M. et Coll.

La clearance de l'eau libre dans l'exploration de la fonction anti-diurétique.
Journée endr. Hop. de la Pitié 23-24 Juin 1965

133 - LINQUETTE M. , VOISIN C., FOSSATTI P.

Recherche systématique du syndrome de S. Bartter dans les cancers bronchiques.
Lille Med. 1966 T XI N° 2

134 - LINQUETTE M., LAINE E., FOSSATI P., LEFEBRE J.

Syndromes d'hyponatremie de d'hypernatrémie par dysrégulation neuro-hypophyse surrénale en neurochirurgie.
Revue Prat. 15 N° 15 2041 20-51 1965.

135 - MORNEZ R., GHARIB Cl., VEYRAT A., DUTRUGE, BIRON P.A., MAGNIN J.M.

Syndrome de S. Bartter par tumeur médiastino pulmonaire. Dosage de matériel antidiurétique et étude d'un facteur humoral natriurique.
C.R. de la Société d'Endocrinologie. Cité par A. Reinberg Presse Méd. 1967 75 297.

136 - MELMAN R.L.

Tumeurs bronchiques carcinoïdes.
Amer. J. Méd. 39 4. 568 591 1965

137 - ROUMAGOUX J. et Coll.

Cancer bronchique anaplasique et syndrome de Schwartz Bartter (à propos de 2 nouvelles observations).

138 - RAZEMAN P., FOSSATI P., RIBET M., LINQUETTE M.

Signes graves d'intoxication hydrique après résection anastomose pour cancer bronchique.
Lille Médical 1966 12 188.

139 - SCHWARTZ W.B., TASSEL E., BARTTER F.C.

Further observation of hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
New-England J. Med. 262 743-748 1960.

140 - SCHWARTZ W.B., BENNET W., CURELOP S., BARTTER F.C.

A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inapropriate secretion of antidiuretic hormone.
Amer. J. Med. 1957 23 529

141 - STOVIN P. GI.

Cancers bronchiques et substances hormonales
Ann. Rev. Resp. Dis. 92 3 484 488 1965

142 - THORN N.A., TRANSBOL I.B.

Hyponatremia and bronchogenic carcinoma associated with renal excretion of large amount of antidiuretic material.
Am. J. of Med. 35. 257 1963.

143 - TRAEGER J.

Les diurétiques osmotiques
Rev. Prat. Tome 15 N°31 bis p. 132-135

144 - UTIGER R.D.

Inappropriate antidiuresis and carcinoma of the lung Détection of arginine vasopressine in tumor extracts by immunoassay.
J. Clin. Endocr. 1966 26 970

145 - WILLIAM A.T.
Carcinoma of Bronchus with hyponatremia and dermatomyositis.
Brit. Med. J. 1 232 1963

146 - WEISS H., KATZ S.

Hyponatremia resulting from apparently inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patient with pulmonary tuberculosis.
Am. Rev. Resp. Diseases. 1965 92 609.614

147 - BOWER B., MASON D., FORSHAM Ph.

Bronchogenic carcinoma with inappropriate antidiuretic activity in plasma and tumor
New-England J. Med. 1964 271 934

148 - LEE J. , JONES J., BARRACLOUGH H.

Inappropriate secretion of vasopressin
Lancet 1964 2. 792

149 - PFENNINGER A., MICHELI H., MULLER A.

Carcinome bronchique et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
Helv. Med. Acta. 1963 30. 640.

150 - UNGER RH., LOCHNER J., EISENTRANT A.

Identification of two hormones in a branchogenie metastasis and the concept of tumor as a hormone "sponge"
J. Lab. Clin. Med. 1963 62 1018

151 - WILLIAMS M.J., BARNES R.N., SOMMERS S.C.

Hyponatremia, antidiuretic hormone secretion and oat-cell carcinoma of the lung.
Dis. Chest. 1963 44 95

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE III

152 - ALBRIGHT F. et REFENSTEIN E.C.

The parathyroïds glands and metabolic bone diseases.
1 vol. Williams and Wilkins Baltimore 1948

153 - ABOUAV J., BERKOWITZ S.B., KOLB F.O.

Reversible hypercalcemia in masculining hypernephroid tumor of the ovary.
New Eng. J. Med. 260 1057 1959

154 - BAKER W.N.

Abnormalities in calcium metabolism in malignancy. Effect of hormonetherapy.
Ann. J. Med. 1956 21 714

155 - BORDIER Ph., SAMUEL J., DE SEZE J.

Physiologie des parathyroïdes. Evolution et état actuel des connaissances.
Rev. Prat. 16 149 1966

156 - BRICAIRE H., JOLY J., MATHIEU de FOSSEY B.

L'endocrinologie en 1965. Hypercalcémie paranéoplasique.
Revue Prat. 15 1505 1966

157 - BOURNE H., TREMBLAY A.E., ANSELL J.

Brief recording : stupor hypercalcemia and carcinoma of the renal pelvis.
New Eng. J. Med. 1964 271 1005.

158 - BRICAIRE H., JOLY J., SCHAISON G.

Les hyperparathyroïdismes
Rev. Prat. 1966 16 177

159 - CASES RECORDS OF THE MASSACHUSSET GENERAL HOSPITAL.

Hypercalcémie et cancer
N° 37 091 New Engl. J. Med. 244.33.1951
Chute de la calcémie immédiate après exérèse.
N° 39 061 New Engl. J. Med. 248. 248. 1953
Parathyroïde
N° 43 161 New Engl. J. Med. 256 750 1957
Hyperplasie des parathyroïdes
Syndrome hyperpathyroïdien complet
- New Engl. J. Med. 260. 1057 1958
- New Engl. J. Med. 264. 251 1961
- New Engl. J. Med. 269. 801 1963

160 - CONNOR J.B., THOMAS W.C., HOWARD J.E.

The etiology of hypercalcemia associated with lung carcinoma.
J. Clin. Invest. 35 697 1956

161 - CRAVEN J.L.

A pancreatic neoplasm presenting with hypercalcimia.
Post graduate Med. J. 38 583 1962

162 - EVIN Ph.

Hypercalcémie et cancer
La France Med. 1962 N° 3 160-161

163 - FRY L.

Pseudo hyperparathyroïdisme with carcinoma of bronchus
Brit. Med. J. 1962 1 301

164 - GOLDBERG M., TASHJIAN A., ODELL S., DAMMIN G.

Renal adrenocarcinoma containing a parathyroïd hormone like substance and associated with hypercalcemia.
Am. J. Med. 36 805 1964

165 - HAMGURGER J., RICHET G., CROSNIER J. et Coll.

- Conséquences rénales des deséquilibres de l'eau et du sel.
- Conséquences rénales des déficits en potassium.
- Conséquences rénales de l'hypercalcémie.

In Nephrologie Tome 1 Flammarion Ed. 1966 Paris.

166 - HOREAU S., GUENEL, BUREAU L., DUBIGEON M.

Le syndrome pseudo hyperparathyroïdien des tumeurs sans métastases osseuses.
Presse Méd. 73 144 1965 (65)
73 3057 1965

167 - JORES, DITTERT.

ACUTE Hyperparathyroïdism.
Acta Endoc. 45 (suppl. 90) 133 1964

168 - JOB J.C. et Coll.

Hypercalcémie bénigne (type lightwood) chez des jumeaux. Effet de la thyrocalcitanine.
Arch. Fr. de Ped. 1966 23. 643

169 - KLEMPERER P.

Parathyroïd hyperplasia and bone destruction in generalized carcinomatosis.
Surg. Gynec. Obst. 1923 36 11

170 - LEMANN J., DONATELLI AA.

Calcium intoxication due to primary hyperparathyroïdism Medical and surgical emergency.
Am. Intern. Med. 60 447 461 1964.

171 - LEPEIGNEUX M.

Les syndromes d'hypercalcémie paranéoplasiques.
Thèse Médecine Paris 1966 N° 364.

172 - LEMAN H.M., KOTOB N.

Cancer 14 934 1961
Hypercalcémie et cancer

173 - LICHTWITZ A., PARLIER R.

Valeur sémiologique et traitement des hypercalcémies d'apport et d'élimination.
Sem. Hop. Paris 74 4389 1954
Sem. Hop. Paris 33 4181 1957

174 - LIPSETT M.B., ODELL W.D., ROSENBERG L.E., WALDMANN T.E.

Humoral syndromes associated with non endocrines tumors.
Ann. Int. Med. 61 733 1964

175 - LOEPER L.

Les secrétions internes du cancer du sein.
Thèse médecine Paris 1943

176 - LUCAS P.F.

Acute hypercalcémia from carcinomatoris without bone metastasis.
Brit. Med. J. 1 1330 1960

177 - MARTIN T.J., ROBINSON C.J., MAC INTYRE I.

The mode of action thyrocalcitonine.
The Lancet 23.4.13.66 p. 900 (7443)

178 - MASSARO J.D., OWEN J.A.

Hypercalcémie persistante avec carcinome bronchogénique et hyperplasie primaire des cellules principales des parathyroïdes.
Ann. Rev. Resp. Dis. 1962 85.727

179 - MOSES A.M., SPENCER H.

Hypercalcemia in patient with malignant lymphoma.
Ann. Inter. Med. 1963 59 531

180 - MYERS WP. L.

Hypercalcemia in neoplasic diseases.
Arch. Surg. 80 308 1960
Cancer J. 1135 1956

181 - NETTER A., GOSINS A.

Une observation de cancer du sein avec hypercalcémie. Etude des effets de la castration et de l'hypophysolyse.
Sem. Hop. Paris 38 1638 1962

182 - NOENINCKE

Acta clinica Bel. 1962 17.406

183 - PLIMPTON C.H., GELLHORN A.

Hypercalcemia in malignant diseases without evidence of bone destruction.
Am. J. Med. 21. 750 1956

184 - RICHET G.

Aperçu general sur les manifestations rénales de l'hypercalcémie.
Actual. Nephrol. Hopit. Necker 1 vol. Paris 1960 Flammarion.

185 - RICHET G., ARDAILLOU R., AMIEL Cl.

L'alcalose métabolique, conséquence rénale méconnue de l'hypercalcémie.
Pres. Med. 71. 1119 1963

186 - SAMUELSON S., WERNER J.

Hepatic carcinoma simulating hyperparathyroïdism.
Acta Med. Scandin. 1963 173 539

187 - SANDERSON P.H.

Hypercalcemia and renal failure in multiple secondary carcinoma of bones.
Brit. Med. J. 1959 2 275

188 - SCHATTEN W., SHIP A., PIEPPER W., BARTTER F.C.

Syndrome ressembling hyperparathyroïdism associated with squamous cells carcinoma.
Ann. Surg. 1958 148 890

189 - SNEDECOR P.A., BAKER H.W.

Pseudo hyperparathyroïdism due to malignant tumors.
Cancer 1964 17. 1492

190 - STONE G.E., WATERHOUSE C., TERRY R.

Hypercalcemia of malignant diseases
Case report and proposed mechanism of etiology.
Ann. Int. Med. 1961 54 977

191 - STUDER H., QUINODAZ J.M.

Hypercalcémie et cancer du sein
Schweiz Med. Wschr. 1960 90 126

192 - SVANE S.

Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction.
Acta Med. Scand. 1964 175 353

193 - TASHJIAN J. AH LEVINE L., MUNSON P.

Immuno assay of parathyroïd hormone by quantitative complement fixation.
Endocrinology 73 53 3057 1965

194 - TASHJIAN AH., LEVINE L., MUNSON P.L.

Imnumochemical identification of parathyroïd Hormone in non parathyroïd neoplasms associated with hypercalcemia.
J. Exp. Med. 119 467 1964

195 - TURKINGTON R.W., GOLDMAN J.K., RUFFNER B.W., DOBSAN S.C.

Bronchogenic carcinoma simulating hyperparathyroïdism.
Cancer 19 1966 406-414

196 - VERDONKS M., TOUSSAINT Ch., KOLM R.J., LAMBERT PP.

Hypercalcémie et alcalose en dehors du syndrome de BURNETT.
J. Urol. Med. Chir. 1960 66 693

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE IV

197 - ADAMS D.D.

Pathogenesis of hyperthyroïdism of Graves's disease.
Brit. Med. J. 1965. 1. 1015-1019.

198 - ARON E., GROUSSIN P.

Les états paranéoplasiques ; à propos de quatre observations.
Rev. Med. Tours. 1964. 5. 203-211

199 - AUDET B.

Hypoglycémie sévère associée à des tumeurs volumineuses d'origine non pancréatique.
Laval Méd. 1964. 35 1 33-50

200 - AUGUST J.T., HIATT H.H.

Severe hypoglycemia due to non pancreatic fibrosarcome with insuline activity.
New Engl. Jour. Med. 1958 258 17

201 - BARENGHI G.

Les hypoglycémies au cours des tumeurs extra pancréatiques.
Journées de Diabétologie. Hôtel-Dieu 1966. 1 vol.
Flammarion Ed. Paris.

202 - BARIETY M. DELARUE J., PAILLAS J., RULLIERE R.

Les syndromes paranéoplasiques .
in Les carcinomes bronchiques primitifs. 1 vol. 1967
Masson ed. Paris.

203 - BARIETY M., COURY CH., RULLIERE R.

Les syndromes paranéoplasiques dans le cancer bronchopulmonaire primitif.
J. Fr. Med. Chir. Thorac. 1964 18 19-63.

204 - BARJON P. LABAUGE R.

Les tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes.
Presse Méd. 1961 68 2635.

205 - BERTRAND H.

Hormones thyroïdienne et affections malignes.
Thèse Paris 1959.

206 - BOUDIN G., BARBIZET J., BERGER J.

Hyperthyroïdie et myélome.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris. 1958 74 169.

207 - BOUDIN G.

Les syndromes paranéoplasiques.
Ed. du Concours Médical 1962.

208 - BOULET P. LAFON R., BARJON P., LABAUGE R., CAMELADE P.

Encéphalopathie hypoglycémiante par fibrome thoracique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 1961 77 984.

209 - BOSCHELL B.R., KIRSCHENFELS J.J., SOTERES P.S.

Extra pancréatic insulin-secreting tumors.
New Engl. J. Méd. 1964 270 338.

210 - BRICAIRE H. JOLLY J.

Cancer du corps thyroïde et hyperthyroïdie
C.R. Soc. Endocr. Marseille 8 6 63

211 - BRICAIRE H., MOREAU L., MATHIEU DE FOSSEY, B. JOLLY J.

L'endocrinologie en 1964.
Rev. Prat. 15 15 1985.

212 - CAQUET R.

Tumeurs extra pancréatiques hypoglycémiantes.
Sem. Hop. 2 10 1965

213 - COURY CH., ROISIN R., de COULIBOEUF J.

Un cas d'association dysacromélie gynécomatie au cours d'un cancer du poumon.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 1962 113 198

214 - DE GENNES L., BRICAIRE H., LEPRAT J.

Syndromes endocriniens paranéoplasiques. II. Hyperthyroïdies et endocrinopathies diverses.
Presse Med. 1962 70 2137

215 - DEROT M., GOURY-LAFONT M., RATHERY M., ROUDIERRE

Deux cas de tumeurs malignes du foie révélées par des manifestations cliniques d'hypoglycémie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 1960 76 864.

216 - DEUIL R., TUGAYE A., MIGNOT J.

Les hypoglycémies chirurgicales.
Cahiers Coll. Méd. 1965 n° 9 617

217 - DOEGE K.W.

Fibrosarcoma of the médiastinum.
Ann. of Surg. 1930 92 955.

218 - DUNCAN G.G., SCHLESS G.L.

Massive retroperitoneal fibrosarcoma, spontaneous hypoglycemia and generalised splanchnomegaly.
Metabolism. 1961 10 200

219 - EVEN PH.

Activité amylasique dans les épanchements pleuraux et péritonéaux.
La France Méd. 1962 n° 3 1158.

220 - FIELD J.B., KELM H., JOHNSON P., HERRING B.

Insuline like activity of non pancreatic tumors associated with hypoglycemia.
J. Clin. Endocr. 1963 23 1229

221 - FUSCO F., ROSEN S.

Gonadotrophin producting carcinomas of the lung.
New Engl. J. Med. 1966 275 507.

222 - GONZALES F.M., GOLD G.L.,

Gastro intestinal carcinoma and concommittant hypoglycemia.
Ann. Int. Med. 1963 58 149

223 - GREENBERG E., DIVERTIE M., WOOLNER L.

A review of unusual systemic manifestation associated with carcinoma.
Amer. J. Méd. 1964 36 106

224 - HAYES D.M., SPURR C.L., FELTS J.H., MILLER E.C.

Von Recklinghausen's disease with massive intra abdominal tumor and spontaneous hypoglycemia.
Metabolism. 1961 100 183

225 - HUGUENIN R., FAUVET J., PIERART A., de LEOBARDY J.

Le syndrome cancer broncho pulmonaire périostite des os longs gynécomastie.
Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris 1954 70 986

226 - HUNT W.B., CRISPELL K.R. MC KEE J.

Functionning metastatic carcinoma of the thyroïd producting clinical hyperthyroïdism.
Amer. J. Méd. 1960 28 6 995

227 - LAMOTTE M. HAUTEFEUILLE P., MARTIN E., BOUTEILLE M. SEGRESTAA J.M., VILDE J.L.

Hypoglycémie par tumeur extra pancréatique. Etude en microscopie optique et électronique.
Presse Med. 1966 74 45 2321.

228 - LAROCHE Cl., AUBERT L., NENNA A., GREGOIRE J.

Hyperthyroïdie au cours d'un cancer thyroïdien, forme particulière des hyperthyroïdies paranéoplasiques.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris. 1964 115 165.

229 - LEGER L., SORS CH., DUBOST Cl., MAGDELAINE M., LEJEUNE J., ROSEAU E., LEMAIGRE G.

Les hypoglycémies des tumeurs mésenchymateuses extra pancréatiques.
Presse Méd. 1963 71 5 219.

230 - LEPRAT J.

Les syndromes endocriniens paranéoplasiques.
Revue Prat. 1965 15 2021

231 - LINQUETTE M., GASNAULT J.P.

Les gynécomasties.
Revue Prat. 1966 16 1561.

232 - LINQUETTE M., LEPRAT J.

Les syndromes endocriniens paranéoplasiques
Rapport au XXXVe Congrès Français de Médecine. 1965.
1 vol. Masson Ed. Paris.

233 - LOUFTI A.H., MHEREZ I., SHABENDER S., ABDINE F.H.

Hypoglycémia with Wilm's tumor.
Arch. of Diseases in Childhood. 1964 39 197

234 - MASSIN J.P.

Les gynécomasties. Etude clinique et pathogénique.
Thèse Paris 1962.
Les gynécomasties.
La France Méd. 1964 27 45.

235 - MILLER D.R., BOLINGER R.E., JANIGAN D., CROKETT S.E.

Hypoglycemia due to non pancreatic tumors. Report of 2 cases.
Act. Méd. Scand. 1965 177 343.

236 - MIROUZE J., JAFFIOL C., NAMER A.

Aspects métaboliques et endocriniens des syndromes paranéoplasiques.
J. Méd. Montpellier 1966 n°2

237 - MURPHY R.

Méd. Clin. N. Amér. 1963 47 391

238 - PARAF A., RAUTUREAU J., TEXIER J.

Hypoglycémie et cancer primitif du foie. Dosages hormonaux. Action du diaoxide.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris. 1967 118 131

239 - RACADOT J.

Histopathologie de l'hypophyse.
Rev. Prat. 1966 16 22 (n° 31 bis)

240 - ROSSELIN S., ASSAN R., FREYCHET P., DOLAIS J., TCHOBROUTSKY G.

Insuline glucagon et hormone somatotrope plasmatiques dans cinq cas de tumeurs extra pancréatiques hypoglycémiantes.
Presse Méd. 1967 75 1045.

241 - SCHMIDT H.W., SCHURROLZ R.

Hypoglycémie liée a une tumeur intra thoracique.
Deutsch Méd. Wochens. 1961 86 2231.

242 - SCHONFIELD A., BABBOT D., GUNDERSEN K.

Hypoglycemia and polycythemia associated with primary hepatoma ;
New Engl. J. Méd. 1961 265 231

243 - SLAMA R., NIVET M.

Les états paranéoplasiques. Aspects cliniques et humoraux.
Rev. Prat. 1963 13 2521.

244 - STAUFFER J.M., GRANVILLE G.E., LAW S.W.

Recurrent hypoglycemia and retro peritoneal fibrosarcoma.
New Engl. J. Méd. 1961 265 979

245 - STEIKE J., SOELDNER J., RENOLD A.E.

J. Clin. Invest. 1962 41 1403
Insulin like activity of extracts from large sarcomatous tumor associated with hypoglycemia.

246 - SUBAUSTE C., CALDERON R., LLERENA L.A., CARRION E.

Insulin and insulin like activity in tumor tissue and plasma of a patient with a fibrosarcoma associated with hypoglycemia.
Metabolism Clin. and Exp. 1965 14 881.

247 - THIBAULT P.

Manifestations paraneoplasiques des affections malignes
Presse Méd. 1960 68 1833

248 - THIVOLET J., WOERKLE R., GAUTHIER J.P.

Phlébite superficielle précédant et révélant un cancer du pancréas.
Lyon Méd. 1966 n° 16 1093.

249 - TRANQUADA R.E., BENDER A.B., BEIGEMAN P.M.

Hypoglycemia associated with carcinoma of the caecum and syndrome of testicular feminization.
New Engl. J. Med. 1962 266 1302

250 - UNGER R.H.

The riddle of tumor hypoglycemia
Am. J. Méd. 1966 40 325

251 - UNGER R.H. LOCHNER V., EISENTRAUT AM.

Identification of insulin and glucagon in a bronchogenic metastasis.
J. Clin. Endocr. Métab. 1964 24 823.

252 - VIALLET A., BENHAMOU J.P., FAUVERT R.

Les manifestations paranéoplasiques des cancers primitifs du foie.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1961 6 1087

253 - VOLK B.W., GOLDNER M.G., WAINFIELD B.

Spontaneous hypoglycemia with abdominal spindle cell sarcoma
Geriatrics 1960 15 473

254 - VOLPE R., EVENS J., CLARKE D., FARBOTH N., ERLICH R.

Evidence favoring the sarcomatous origin of an insulin like substance in a case of fibrosarcoma with hypoglycemia.
Am. J. Med. 1965 38 540

255 - WHITHNEY J.E., MASSEY C.G.

Increased insulin like activity of the serum in a patient with spontaneous hypoglycemia associated with a retroperitoneal fibrosarcoma.
Am. J. Méd. 1961 30 633.

256 - WHITHNEY J. MASSEY C.

Apparent insulin activity in a fibrosarcoma associated with spontaneous hypoglycemia.
J. Clin. Endocr. Metab. 1961 21 541

257 - YALOW R.S., BERSON S.A.

Dynamics of insulin secretion in hypoglycemia.
Diabetes 1965 14 341

258 - ROSA P.

Physiologie de la lactation
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obst. 1965 7 n° 2 bis pp. 137.

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE V

259 - ARNSTEIN H.R.V.

Mechanism of protein biosynthesis.
British medical Bull. Vol. 31 N° 3 Sept. 65

260 - BOISSONNAS R.

Les bases chimiques de l'interprétation du mécanisme d'action des hormones peptidiques.
Ann. d'Endocr. 1965 26 635-642.

261 - DAVID M., BONNER.

L'hérédité 1 vol. P.U.F. 1964 Paris.

262 - CAZAL P.

L'apparente dualité du système lymphoïde.
Pres. Med. 1967 75 N° 31 1623

263 - CRICK F.C.H.

Introduction to recent research in molecular biology.
Brit. Med. Bull. 21 N° 3 pp. 183 1965.

264 - DEVI A., LINDSAY P., RAINA P.L., SARKAR N.K.

Influence de l'âge sur la biosynthèse des acides ribonucléiques.
Nature 1966 212 474

265 - ENGEL F.L., LEBOVITZ H.E.

Peptide hormones, some new developments and their clinical implications.
Ann. J. of Med. 35 (6) pp. 721.725 1964
Hormones and polypeptides.
Metabolism (suppl.) décembre 64.

266 - FAUTREZ J.

Le dynamisme des acides nucléiques
Gautier Villars Ed. 1 Vol. 1966.

267 - GADJOS A.

Le rôle des acides nucléiques dans le mécanisme de la biosynthèse des protéines.
Press. Med. 1964 72 2101 2137

268 - De GROUCHY J. 1959

La notion de gène. Conception classique et conception moderne.
Le gène mendelien
Le matériel héréditaire
Le cistron
Rev. Fran. Et. Clin. Biol. 4. 167 477. 830

269 - De GROUCHY J.

Les acides nucléiques et l'information génètique.
Revue du Prat. Tome 15 N° 31 bis P. 5-21.

270 - De GROUCHY J. 1965

Le message héréditaire
Gauthier Villars Ed. 1 vol.

271 - HAGUENAU F.

Rôle de l'ergastoplasme dans la secrétion.
Histophysiologie des phénomènes secrétoires
Biol. Med. 53 6 1964.

272 - JACOB F., MONOD J.

Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins.
J. Mol. Biol. 1961 b 3 318

273 - JACOB F., PERRIN D; SANCHEZ C.

L'opéron : groupe de gène à expression coordonnée par un opérateur.
C.R. Acad. Sci. Paris 1960 259 1727

274 - JEANTEUR Ph. 1967

La transcription du code génétique.
Path. et Biol. Vol. 15 N° 5.6. p. 293

275 - KRUH J., DREYFUS J.C., SCHAPIRA G. 1963

Déterminisme génétique de la biosynthèse des macromolécules biologiques.
Rev. Franç. Et. Clin. 8 333.

276 - LABADIE P.

La synthèse des protéines.
Rev. Prat. 16 33 4485 1966

277 - LOW D.H., LIDDLE G.W., SCOTT H.W., TANBER S.D.

Ectopic production of multiple hormones (ACTH MSH Gastrin) by a single malignant tumor.
New England J. Med. 1965 273 292

278 - LEJEUNE J.

Rôle de la cytogénétique dans l'étude des processus néoplasiques.
Revue Prat. 13.21 1963

279 - LOT F.

ADN, ARN et synthèse des protéines.
Rev. Prat. T 16 N° 17 2390. 2299

280 - MATHE G.

Les cellules et tissus cancéreux.
Rev. Prat. 13 10 1043. 1963.

281 - MATHE G.

Les grandes théories de la carcinogénèses
Rev. Prat. 13 10 1067

282 - MATHE G.

Le cancer 1 vol. Hachette Edit. 1967

283 - MIER P.D., COTTON D.W.K.

Operon hypothesis : new evidence from the "constant proportion" group of the Embden Meyerhof pathway.
Nature 1966 209 1022.

284 - PICHEL WARNER W., KIRSCHNER P., MARMAR WARNER G.

Serotonin production by bronchial adenoma without the carcinoïd syndrome.
JAMA 1961 178 1175

285 - RACADOT J.

Acides nucléiques et secrétion
Histophysiologie des phénomènes secrétoires
Biol. Med. 53 6 1964.

286 - ROE J.C.F., WALTERS M.A.

Progress in experimental tumors Research. Etiology of bronchogenic carcinoma.
Vol. 4 S. Karger ed. N.Y. 1965.

287 - SAYLE B.A., LANG P.A., GREEN W.O., BOSWORTH W.C., GREGORY R.

Cushing syndrome due to islet cell carcinoma of the pancreas (report of 2 cases : one with elevated 5 HIRA and complicated by aspergillosis)
Ann. Int. Med. 1965 63 58

288 - SCHEIDEGGER J.J.

Paraprotéines et altération du code génétique ADN.
Médecine et hygiène. 1962-20-477

289 - SMELLIE R.M.S.

Biochemistry of DNA and RNA replication in Recent Research in molecular biology.
Brit. Med. Bull. 21 N° 3 p. 195 1965.

290 - VENDRELY C.

Acides nucléiques et secrétion.
Histophysiologie des phénomènes secrétoires.
Biol. Méd. 53-6-1964.

291 - WISEMAN G., GHADIALLY F.N.

A biochemical concept of tumor growth infiltration and cachexia.
Brit. Med. J. 5.7.58 H. 18

292 - BRENNER S.

Theories of gene regulation.
Brit. Med. Bull. 1965 21 n° 3 244.

293 - STENT G.S.

Science 1964 144 816

294 - JACOB F. MONOD J.

Genetic repression, allosteric inhibition and cellular differenciation.
in Cytodifferential and Macromolecular synthesis.
1 vol. Academic Press. Londres 1963. p. 30

o0o

AGEMP